

## University of Groningen

### Longtransplantatie :

Wildevuur, Charles Roelf Hendrik

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

#### *Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

#### *Publication date:*

1967

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

#### *Citation for published version (APA):*

Wildevuur, C. R. H. (1967). *Longtransplantatie : experimenteel-chirurgische en longfysiologische aspecten bij autotransplantatie*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

#### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# LONGTRANSPLANTATIE

experimenteel-chirurgische en longfysiologische aspecten  
bij autotransplantatie



charles r. h. wildevuur

# longtransplantatie

experimenteel-chirurgische en longfysiologische aspecten bij autotransplantatie

longtransplantatie: experimenteel-chirurgische

## STELLINGEN

- 1 Een onvolkomen chirurgische techniek is de belangrijkste oorzaak voor het hoge percentage afwijkingen die in het dierexperiment na een longreïmplantatie aan de anastomosen voorkomt.
- 2 Een stenose van de distale bronchusstomp na reïmplantatie van een long, wordt bepaald door de onderbreking van de bronchiale circulatie en onvoldoende revascularisatie vanuit de pulmonale circulatie.
- 3 Met de huidige techniek van longtransplantatie, waarbij de bronchiale vaten, lymfebanen en zenuwvezels niet worden geanastomoseerd, treedt er in die long geen vermindering van zuurstofopneming en ventilatie op.
- 4 Na reïmplantatie van een long treedt bij honden een verandering van het vaatbed in die long op die langzaam progressief is, en die bij toeneming van de bloedstroom tot uiting komt in relatief hoge waarden van de vaatweerstand.
- 5 Het lijkt mogelijk om bij carcinomen van de bovenkwabsbronchus, waarvoor nu nog een pneumektomie geïndiceerd is, een blokresektie van de bovenkwab met stambronchus en arteria pulmonalis te verrichten, waarna de onderkwab en eventueel de middenkwab, indien zij vrij van tumorweefsel zijn, weer geïmplanteerd kunnen worden.
- 6 Het is te verwachten dat het conserveren van de long door middel van bevriezen, gezien structuur en celbouw van dit orgaan, tot goede resultaten zal kunnen leiden.
- 7 De oorzaak van een pulmonale hypertensie bij patienten met een mitraalstenose berust gedeeltelijk op een reflex, waarbij ten gevolge van een verminderde arteriële bloeddruk, via baroreceptoren in de aorta en sinus caroticus een vasokonstrictie kan ontstaan.



- 8 Bij patienten met klachten van klaudikatio intermittens als gevolg van een arteriosklerotisch vaatlijden, kan in een groot aantal van de gevallen door het verrichten van een lumbale sympatektomie verbetering van de klachten verkregen worden.  
Ned. T. Geneesk. 27 : 1274, 1965
- 9 Het perfektioneren van een kunsthart, dat in de thorax wordt geplaatst en het eigen hart volkomen vervangt, is een technisch en geen fysiologisch probleem.
- 10 Bij dreigende myocardischaemie door obstructie van bepaalde delen van de linker coronair arterie, verdient het aanbeveling als prophylactische maatregel transmyocardiale acupunctuur te verrichten.  
Sen, P.K., et al.  
Journal thorac. cardiovasc. Surg.  
50 : 181, 1965
- 11 Bij patienten met een in principe reversibele leverinsufficiëntie is een extracorporale perfusie met behulp van een heterologe lever geïndiceerd.  
Eisemann, B. et al.  
Surg. Gyn. Obstet. 123 : 522, 1966.
- 12 Bij langdurige chirurgische ingrepen dienen de leden van het operatieteam elke twee uur opnieuw steriele handschoenen aan te trekken.  
Dobson, Th., Shulls, W. A.,  
Surg. Gyn. Obstet. 124 : 57, 1967.
- 13 Het is wenselijk dat voor iedere assistent, in opleiding tot chirurg aan een Universiteitskliniek, de gelegenheid bestaat een stage experimentele chirurgie te volgen.





Rijksuniversiteit te Groningen

# gfyysiologische aspecten bij autotransplantatie

proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de Geneeskunde  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op gezag van de Rector Magnificus Mr. E. H. s'Jacob,  
hoogleraar in de faculteit der rechtsgeleerdheid,

in het openbaar te verdedigen  
op woensdag 5 april 1967 des namiddags te 4 uur  
door

charles roelf hendrik wildevuur  
geboren te Venlo

Promotores: Prof. Dr. J. N. Homan van der Heide en Prof. Dr. N. G. M. Orie

der dan dood bestrijden is leven mogelijk maken

aan mijn ouders voor wat gegeven is  
aan mijn vrouw voor wat aanvenig is  
aan onze kinderen voor wat komen zal

Charles



# Inhoud

Inleiding en probleemstelling	1
Historische gegevens	1
Chirurgisch-technische aspecten	1
Immuniteitsproblemen en donorselectie	2
Longtransplantatie bij de mens	5
Longtransplantatie in het dierexperiment	8
Probleemstelling	11
 EERSTE DEEL     HET EXPERIMENTEEL-CHIRURGISCHE ONDERZOEK	 13
 Hoofdstuk I	
Operatietechniek	15
Inleiding en historisch overzicht	15
Eigen onderzoek	18
Operatietechniek voor reïmplantatie van de linker long	18
Operatietechniek voor reïmplantatie van de rechter long	20
Resultaten	21
 Hoofdstuk II	
Postoperatief beloop	23
Bevindingen	24
Ischemische infarcering van de gereïmplanteerde long	24
Trombose van de veneuze anastomose	24
Trombose van de arteriële anastomose	24
Stenose van de vaatanastomosen	28
Afwijkingen van de bronchusanastomosen	28
Diskussie	28
 Hoofdstuk III	
Pneumangiografie en bronchografie	31
Methoden	31
Resultaten	35
Angiografie	35
Bronchografie	35
Diskussie	36
 Hoofdstuk IV	
Postmortaal onderzoek van de gereïmplanteerde long	39
Literatuur overzicht	39
Eigen onderzoek	41
Resultaten	41
Afwijkingen aan de veneuze anastomose	41
Afwijkingen aan de arteriële anastomose	41
Afwijkingen aan de bronchus	42
Diskussie	42
Samenvatting en konklusies	47

TWEDE DEEL	HET LONGFYSIOLOGISCHE ONDERZOEK	49
Hoofdstuk V		
Funktie van de gereïmplanteerde long		51
Inleiding		51
Verrichte onderzoeken		52
Procedure		53
Apparatuur en methoden		54
Bronchspirometrie		54
Arteriële bloedgasbepalingen		54
Hartkateterisatie en metingen bij okklusie met de ballonkateter		56
Ligering van een tak van de arteria pulmonalis		58
Eigen onderzoek		59
Funktie van de gereïmplanteerde long <i>zonder</i> afwijkingen aan de vaat-		
en bronchusanastomosen		60
Resultaten		60
Bronchspirometrie		60
Arteriële bloedgaswaarden		60
Afsluiting van de longslagader naar de normale long		61
Diskussie		63
Funktie van de gereïmplanteerde long <i>met</i> afwijkingen aan de vaat-		
en bronchusanastomosen		71
Resultaten		71
Bronchspirometrie		71
Arteriële bloedgaswaarden		73
Afsluiting van de longslagadertak naar de normale long		74
Diskussie		80
Samenvatting en konklusies		85
DERDE DEEL	KONTRALATERALE PNEUMIEKTOMIE	87
Hoofdstuk VI		
Funktie van de gereïmplanteerde long na kontralaterale pneumiektomie		89
Inleiding en literatuur overzicht		89
Eigen onderzoek		92
Operatie		92
Nabehandeling		92
Methoden		92
Resultaten		93
Postoperatief beloop en arteriële bloedgaswaarden		93
De druk in de arteria pulmonalis na een kontralaterale pneumiektomie		96
Diskussie		98
Samenvatting en konklusies		103
Samenvatting		105
Summary		109
Geraadpleegde literatuur		113

## Symbolen en begrippen

P	=	Pneumon; kodewoord voor hond met een reïmpantatie van een linker long (Pl) of rechter long (Pr).
Pr <sup>33*</sup>	=	Pneumon 33 na operatieve correctie van een stenose van de arteriële anastomose
Eerste serie	=	P <sup>1</sup> tot en met P <sup>10</sup>
Tweede serie	=	P <sup>11</sup> tot en met P <sup>39</sup>
Strukturele defekten	:	in navolging aan de literatuur worden hiermee aangegeven de anatomische afwijkingen aan de anastomosen
PaO <sub>2</sub>	:	partiële zuurstofspanning in arterieel bloed (mm Hg)
PaCO <sub>2</sub>	:	partiële koolzuurspanning in arterieel bloed (mm Hg)
$\dot{V}O_2$	:	zuurstofopneming (ml/min.)
Vt	:	ventilatie (ml/min.)





## voorwoord

Allen die in de afgelopen jaren, zowel in de periode van de artsenstudie als tijdens de opleiding tot specialist, invloed hadden op mijn wetenschappelijke vorming, dank ik hierbij.

Hooggeleerde Borst, het begrip door u uitgedragen, dat bij een onderzoek vooral datgene moet worden nagegaan wat bijdraagt tot de vraagstelling, maakt dat ieder beginnend onderzoeker door de bomen zijn eigen bos kan blijven zien. Ik geloof dat dit inzicht mij vaak voor verdwalen heeft behoed.

Hooggeleerde Boerema, u leerde dat in de chirurgie de fysiologie de basis moet zijn van ons denken en handelen. Ik heb dit in mijn proefschrift ook als leidraad genomen.

Zeergeleerde Verheugt, de stage van een jaar op uw cardiologische afdeling heeft mij vertrouwd gemaakt met hemodynamische begrippen. Collega Denie leidde toen mijn eerste schreden op het moeilijke pad van kritisch lezen en wetenschappelijk denken.

De eerste periode van mijn chirurgische opleiding is door u, geleerde Gründemann, voor mij de meest bepalende geworden. U hebt mij de essenties van de chirurgie op een zodanige wijze geleerd dat ik in staat was zelfstandig de operatieve techniek van de longtransplantaties te verrichten.

De tweede helft van mijn chirurgische opleiding bracht ik door in de Chirurgische Universiteitskliniek te Groningen.

Hiervan zou ik de eerste fase willen kenmerken als de periode van mogelijkheden. Ik ben u, Hooggeleerde Eerland, bijzonder dankbaar dat u mij direct met groot vertrouwen alle faciliteiten heeft gegeven die het mij mogelijk hebben gemaakt dit onderzoek over de longtransplantatie op te zetten. U, Zeergeleerde van de Stadt, heeft mij later in staat gesteld het werk verder voort te zetten.

In de tweede fase van mijn Groningse periode zijn alle genoemde elementen bij het samenstellen van dit proefschrift samengevoegd en gekoncretiseerd.

Hierbij hebt u, Zeergeleerde Heemstra en Zeergeleerde Tammeling mij vertrouwd gemaakt met de basiskennis die nodig is om de gegevens systematisch te rangschikken en nauwkeurig te bewerken, waarna het mogelijk wordt hieruit wetenschappelijke conclusies te trekken. Bij de vele gesprekken met u, Hooggeleerde Heemstra, was het mogelijk steeds dieper op de longfysiologische problemen in te gaan.

Zeergeleerde Kolff, u dank ik hartelijk dat u mij de gelegenheid hebt gegeven om in Groningen dit proefschrift te verdedigen.

U, mijn promotoren,

Hooggeleerde Homan van der Heide

en Hooggeleerde Orie

hebt met uw kritische instelling en wijze raad uiteindelijk gezorgd voor een evenwichtige opbouw van het geheel.

Jan, het verheugt mij zeer, dat jij die het idee voor dit proefschrift hebt gegeven, het ook als promotor hebt kunnen afronden.



# inleiding en probleemstelling

## Inleiding

Tot voor kort moest de chirurgische behandeling van patienten met orgaanafwijkingen zich beperken tot reparatie of exstirpatie van het desbetreffende orgaan. Vitale organen, zoals het hart, de longen, de lever en de nieren, kunnen echter niet in toto verwijderd worden. Slechts indien de afwijking bij de gepaarde organen, zoals de longen en de nieren, enkelzijdig voorkomt, kan dit gedeelte worden geëxstirpeerd. Wanneer de aandoening echter dubbelzijdig voorkomt, of de functie van het andere orgaandeel onvoldoende bevonden wordt, kan met de genoemde chirurgische ingrepen geen hulp meer geboden worden. Het is daarom sedert lang de wens van de chirurg om in deze gevallen het zieke orgaan door een gezond te kunnen vervangen.

## HISTORISCHE GEGEVENS

### *Chirurgisch-technische aspecten*

Tot 1950 werden bij proefdieren voornamelijk de chirurgisch-technische aspecten van de transplantatieproblemen bestudeerd.

De eerste experimenten die op dit gebied zijn verricht, dateren van 1902. Ullmann<sup>213</sup> verplaatste de nier van een hond naar de hals van hetzelfde dier, de zogenaamde autotransplantatie, waarbij de arteria renalis met de arteria carotis werd geanastomoseerd. Hierna experimenteerde hij met de niertransplantatie van de ene naar de andere hond, de zogenaamde homoiotransplantatie. Ook werd de transplantatie van een hondenier naar een geit beproefd, de zogenaamde heterotransplantatie.

Carrel<sup>51, 52</sup> deed in 1905 onderzoekingen op het gebied van niertransplantaties.

Hij beschreef een hondenier die, overgeplant naar een andere plaats in het lichaam, goed bleef funktionieren. Wanneer echter een nier van de ene hond naar een andere werd overgeplant, stierf deze reeds na enkele dagen.

Ook in Nederland werd door Zaayer<sup>186</sup> in 1908 aangetoond dat na autotransplantatie de nier goed bleef funktionieren. Hij verplaatste de linker nier van een hond naar de linker lies. Drie maanden later werd de rechter nier bij de hond verwijderd. De aldus geopereerde hond bleef ongeveer negen jaar met de verplaatste nier normaal in leven.

### *Immuniteitsproblemen en donorselectie*

Pas in 1951 werd door Hume en medewerkers<sup>131</sup> de eerste homoiotransplantatie van de nier bij de mens vermeld. Hierna zijn verschillende andere pogingen gedaan, maar de resultaten bij deze eerste patienten waren, wat betreft de functie van de nier op langere duur, teleurstellend. Het bleek namelijk dat het getransplanteerde weefsel na ongeveer één week werd uitgestoten. Medawar<sup>159</sup> toonde aan dat deze uitstoting op een *inkompatibiliteit* van de lichaamsvreemde eiwitten berust. De antigeen-antilichaamreactie die na enkele dagen manifest wordt, veroorzaakt de uitstoting van het orgaan. Hiermee waren de problemen, die eerst in het chirurgische vlak lagen, verplaatst naar het gebied van de immunologie.

De zeer intensieve onderzoeken die in de laatste jaren op dit gebied zijn verricht, laten twee wegen zien waarlangs de oplossing van deze problemen wordt gezocht.

Ten eerste tracht men de *donoren* zodanig te *selekteren*, dat het „transplantatie-antigeen” gelijk of zoveel mogelijk identiek is met dat van de recipient. Zijn donor en recipient genetisch identiek, zoals eenenige tweelingen, dan bestaat er geen immunologisch probleem. Naar gelang in de andere gevallen het „weefselantigeen” minder of meer identiek is, zal de ontvanger een sterke of minder sterke uitstotingsreactie vertonen. Het is dus van belang de mate van histokompatibiliteit van donor en recipient te bepalen.

Op verschillende manieren heeft men geprobeerd min of meer compatibele donor-ontvangerkombinaties te selekteren. Uit de ervaring met niertransplantaties is gebleken dat compatibiliteit ten opzichte van de A B O bloedgroepen van belang is. Bovendien is uit het werk van Medawar<sup>160</sup> bekend geworden dat de leukocyten transplantatieantigenen bevatten. Door bepalen van leukocytegroepen (van Rood<sup>187, 188</sup>) is het mogelijk enige selectie toe te passen. Tenslotte zijn er een aantal methoden beschreven waarmee op een meer indirecte wijze een inzicht kan worden verkregen in de mate van compatibiliteit van donor en ontvanger. Hieronder kunnen gerangschikt worden: de „triple skin graft” methode (Rapaport<sup>182</sup>), de „mixed lymphocyte culture” (Bach en Hirschhorn<sup>11</sup>) en de „lymphocyte transfer test” (Brent en Medawar<sup>39</sup>).

Omdat de „weefselantigenen” evenals de bloedgroepen erfelijk zijn bepaald, is de kans op een overeenkomstige samenstelling tussen bloedverwanten groter dan tussen niet-familieleden. Deze konklusie is te trekken uit de statistieken van overleving na niertransplantaties<sup>201</sup>.

Ten tweede tracht men de oplossing te zoeken in het *onderdrukken* van de *antilichamenvorming*, alsmede in de *preventie* van de *antigeen-antilichaamreactie*. Dit heeft men kunnen bereiken door het lymfatische systeem met röntgenstralen uit te schakelen. Met het lymfatische apparaat wordt echter het hemopoëtische systeem beschadigd, waardoor bij de patienten een verminderde weerstand tegen infecties en een verhoogde bloedingsneiging optreedt<sup>108</sup>.

Nieuwe mogelijkheden ontstonden toen bleek dat met het antimetabool 6-mercaptopurine<sup>194</sup> ook een onderdrukking van de immuniteitsreactie verkregen kon worden.

Uit de verschillende onderzoeken op dit terrein zijn vier geneesmiddelen voor de immunosuppressieve behandeling bij orgaantransplantaties van waarde gebleken. Deze zijn respectievelijk 6-mercaptopurine en de verwante stof azathioprine (Imuran), azaserine, actinomycine en daarnaast de corticosteroiden. Met een combinatie van deze geneesmiddelen kon bij verschillende patienten na een niertransplantatie de immuunreactie worden onderdrukt. De successen die hiermee geleidelijk verkregen werden, maakten het verantwoord niertransplantaties klinisch op ruimere schaal te verrichten.

Naarmate meer niertransplantaties werden verricht, werd het vinden van een donor een steeds groter probleem. Aangezien de nier een gepaard orgaan is, kan een *gezonde donor* één van beide organen afstaan. Hierdoor is zorgvuldig preoperatief onderzoek van de donor mogelijk. Aangezien bij bloedverwanten de bereidheid om een orgaan af te staan het grootst is, wordt hierdoor tevens een selectie van de „weefselantigenen” in positieve zin verkregen. Wij mogen echter het risico van de donor - zowel wat betreft de nefrektomie als het bezit van slechts één nier - niet verwaarlozen. Daar bovendien nog onvoldoende zekerheid bestaat over de waarde van de donorselectie voor het resultaat van de transplantatie, is het de vraag of men medisch-ethisch gezien op deze weg verder mag gaan.

Een andere mogelijkheid is verse *kadaverorganen* te gebruiken. Hieraan zijn echter ook grote medisch-ethische en zelfs juridische problemen verbonden. Toch ziet men dat in de grote centra geleidelijk de transplantatie van kadaverorganen meer en meer wordt toegepast.

Bij gebruik van kadaverorganen ontstaat een grote praktische moeilijkheid, doordat de overplanting meestal niet direct in aansluiting aan de dood van de donor kan geschieden. Bovendien is er veel tijd nodig om de ontvanger van het orgaan op de operatie voor te bereiden. De ischemische periode van de kadavernieren moet zo kort mogelijk zijn, opdat hierin geen irreversibele beschadigingen kunnen ontstaan. Het is dus niet alleen noodzakelijk de kadavernieren zo snel mogelijk uit de donor te verwijderen, maar ook om deze gedurende de periode erna zodanig te *konserveren*, dat geen ischemische beschadigingen van het nierweefsel kunnen optreden. Dit kan geschieden door na resectie van de kadavernieren deze direct te koelen. Hiervoor is o.a. door Greep<sup>102</sup> een eenvoudige en praktische methode aangegeven, waarmee een conservatie van de nier van 6 - 10 uur mogelijk is. Met deze methode kan de tijd tussen resectie en implantatie overbrugd worden. Een nadeel is dat in deze situatie van enige donorselectie vrijwel geen sprake kan zijn. Voor de toekomst zijn daarom de onderzoeken op het gebied van de diepvriesmethode, waarmee een conservatie voor onbepaalde duur zou zijn te verkrijgen, van groot belang. Hierdoor wordt de mogelijkheid geschapen om een orgaanbank in te richten naar analogie van de reeds bestaande bloedbanken. Er zou dan een uitvoerige „typering” van het donororgaan kunnen plaatsvinden, waarna op ieder gewenst moment tot implantatie van het orgaan kan worden besloten.

Een andere bron van donororganen wordt gevormd door genetisch sterk verwante dieren, zoals de chimpansee en de gorilla<sup>20</sup>. Reemtsma<sup>184</sup> publiceerde reeds een geslaagde heterotransplantatie van een chimpanseenier naar de mens. Een ruime toepassing van heterotransplantatie is echter nog niet te verwachten, omdat de inkompatibiliteit van zogenaamde sterke „transplantatieantigenen” hierbij zeer groot is.

Hoewel uit dit globale overzicht mag blijken dat de niertransplantatie nog maar in het begin van haar ontwikkeling is, zijn toch reeds veelvuldig hoopgevende resultaten gepubliceerd. Tot maart 1965 werden in de gehele wereld 672 patienten bij wie een niertransplantatie werd verricht, geregistreerd<sup>163</sup>. De éénjaarsoverleving

*This patient, satisfying stringent preset technical and moral criteria for the procedure, is believed to be the first recipient of a successful lung transplant. Although the patient died of renal failure on the 18th postoperative day, the lung was demonstrated to have functioned and immunologic rejection did not occur.*

## Lung Homotransplantation in Man

Report of the Initial Case

*James D. Hardy, MD, Watts R. Webb, MD, Martin L. Dalton, Jr., MD,  
and George R. Walker, Jr., MD, Jackson, Miss*

### HUMAN HOMOTRANSPLANTATION OF LEFT LUNG: REPORT OF A CASE

George J. Magovern and Adolph J. Yates

THE CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION  
LE JOURNAL DE  
L'ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE

JUNE 4, 1968 • VOL. 94. NO. 23

### Human Lung Homotransplantation

J. J. WHITE, M.D., P. H. TANSER, M.D., F.A.C.P.,  
N. R. ANTHONISEN, M.D., J. E. WYNANDS, M.D.,  
J. A. P. PARE, M.D., M. R. BECKLAKE, M.D., M.R.C.P.,  
D. D. MUNRO, M.D., M.Sc. and L. D. MacLEAN, M.D., F.R.C.S.[C],  
*Montreal*

## Pulmonary Lobe Homotransplantation in Human Subjects

KINGO SHINOI, M.D., YOSHIHIRO HAYATA, M.D., HIROSHI AOKI, M.D., MASAMI KOZAKI, M.D.,  
KOUMEI YOSHIOKA, M.D., AKIRA SHINODA, M.D., HAJIME IWASHASHI, M.D., MOTOAKI ITO, M.D.,  
AND MIKIO ENDO, M.D., *Tokyo, Japan*

fig. 1 De eerste publikaties uit de jaren 1963, 1964 en twee uit 1966 van longtransplantaties bij de mens

is het hoogst als de transplantatie geschiedt tussen eeneiige tweelingen, namelijk 72<sup>0</sup>%. Tussen verwanten is dit percentage 38<sup>0</sup>%, terwijl het tussen niet-verwanten 10<sup>0</sup>% bedraagt. Voor deze groepen als geheel is de éénjaarsoverleving 31<sup>0</sup>%.

De ontwikkeling van *transplantaties van de andere organen*, als hart, longen en lever, is bij die van niertransplantaties achtergebleven. Dit is te begrijpen indien men bedenkt dat chirurgische ingrepen aan deze organen, in tegenstelling tot die aan de nieren, nog maar relatief korte tijd mogelijk zijn. Ongeveer een halve eeuw na de eerste experimentele niertransplantatie werden de eerste pogingen ondernomen om ook de bovengenoemde organen te transplanteren. Toch zijn de onderzoeken op dit gebied reeds zover gevorderd dat Starzl<sup>202</sup> in 1963 de eerste levertransplantatie bij de mens verrichtte. In hetzelfde jaar vermeldde Hardy<sup>116</sup> zijn eerste longtransplantatie bij de mens, terwijl hij in 1964 zover was gevorderd, dat hij het aandorst het hart van een patient, dat tengevolge van een infarkt stil was blijven staan, te vervangen door het hart van een aap<sup>119</sup>.

### *Longtransplantatie bij de mens*

Na de eerste longtransplantatie, door Hardy bij de mens verricht, zijn door andere auteurs nog vier gevallen vermeld<sup>116, 151, 176, 198, 223</sup>.

De huidige perspectieven van de longtransplantatie zijn af te leiden uit de gegevens die van vier patienten zijn gepubliceerd (fig. 1). Uit de hieronder volgende korte samenvatting zijn belangrijke konklusies te trekken over de *indikatie*, de wijze waarop het *donororgaan* werd verkregen, de *operatie* en het *postoperatieve beloop*.

Hardy<sup>116</sup> was in de wereldliteratuur de eerste die een patient beschrijft bij wie een longtransplantatie was verricht.

Het betrof een 58-jarige man met een longcarcinoom, waarbij weliswaar de linker stambronchus was afgesloten, maar waarbij geen lymfogene of hematogene metastasen konden worden aangetoond. De linker long was volledig atelektatisch. Daar de functie van de rechter long, gezien emfysemateuze veranderingen en recidiverende bronchopneumonieën, een pneumektomie niet toeliet, meende men dat een pneumektomie met daarop aansluitend een longtransplantatie voor deze patient het laatste en enige redmiddel betekende.

Het *donororgaan* werd direkt na de dood van een patient verkregen die, ondanks resuscitatiepogingen, aan een hartinfarkt was overleden. Intracardiaal werd heparine ingespoten; beademing en uitwendige hartmassage werden voortgezet totdat de linker long kon worden uitgenomen. Vervolgens werd hieruit het bloed verwijderd door de long via de arteria pulmonalis met een gekoelde heparine-glucoseoplossing te perfunderen. Via een kanule in de bronchus werd de long ritmisch met zuurstof geventileerd.

De *implantatie* werd bemoeilijkt doordat bij de ontvanger het volume van de linker thoraxhelft was verkleind als gevolg van de reeds lang bestaande atelektase van de long. Er werd een anastomosering verricht van achtereenvolgens de separate longvenen, de arteria pulmonalis en de stambronchus.

Na de operatie werd een tracheostomie aangelegd. *Postoperatief* steeg de arteriële zuurstofverzadiging, zonder O<sub>2</sub> toediening, van 87,3<sup>0</sup>% tot boven 98,5<sup>0</sup>%. De algemene konditie van de patient was de eerste dagen zeer bevredigend. De getransplanteerde long bleek bij röntgenkontrolle luchthoudend en goed ontplooid te zijn. Als immunosuppressieve therapie werd azathioprine gegeven; het gebied van mediastinum en thymus werd met cobalt bestraald. De patient werd gedurende vier dagen gehepariniseerd.

Op de 18e postoperatieve dag is de patient aan een preëxistent nierlijden gesukkumbeerd. Bij de sectie werd vastgesteld dat de anastomosen van de gereïmplanteerde long geen afwijkingen vertoonden. Bij mikroskopisch onderzoek werden in deze long geen tekenen van een uitstotsingsreactie gevonden.

Magovern<sup>151</sup> beschreef de tweede patient bij wie een longtransplantatie werd verricht. Het betrof een 44-jarige man, die voor een chronisch-obstruktief longemfyseem met verschijn-



selen van een cor pulmonale reeds vele malen was opgenomen voor conservatieve behandeling. Bij de laatste opname was hij komateus, cyanotisch en in shocktoestand. Door beademing werd hij geleidelijk weer in een betere konditie gebracht. Helaas steeg echter, ondanks positieve drukbeademing, de arteriële koolzuurspanning tot 72 mm Hg. De patient werd hierna opnieuw subkomateus. Er werd besloten tot longtransplantatie, aangezien met conservatieve therapie geen verdere verbetering was te bereiken.

Het *donororgaan* werd verkregen van een 33-jarige patient die aan een lekkend aneurysma van de arteria communicans anterior van de circulus arteriosus Willisii was geopereerd. Postoperatief bleef deze patient komateus. Ondanks intensieve behandeling, waarvoor een tracheostomie was aangelegd, trad er een hartstilstand op. Zo snel mogelijk werd nu een "external" pacemaker ingeschakeld. De longen werden met zuurstof geventileerd, terwijl tevens heparine werd toegediend. Direct aansluitend werd de linker long geresecteerd. In de periode gelegen tussen resectie en implantatie werd de long niet geventileerd.

Bij de *operatie* werden geen grote moeilijkheden ondervonden. Aan de venae pulmonales van de donorlong was een brede rand linker atriumwand gelaten, zodat een brede veneuze anastomose kon worden gemaakt. Na de anastomosering van de arteria pulmonalis werd de circulatie hersteld. Het laatst werd de bronchusanastomose verzorgd. Er werd een hart-longmachine gereed gehouden voor de periode tijdens de operatie waarin alleen gaswisseling plaats zou vinden in de rechter long. Het bleek echter dat met een beademingsdruk van 40 mm Hg voldoende oxygenatie werd bereikt.

In de *postoperatieve* fase trad een snel herstel op van de chronische respiratoire acidose die bij deze patient aanwezig was. De bloedgaswaarden werden vrijwel normaal ( $\text{PaCO}_2$  42 mm Hg,  $\text{SaO}_2$  88%, pH 7,47). Röntgenologisch bleek alleen de linker onderkwab goed ontplooid te zijn. Men veronderstelde dat de atelektase van de bovenkwab misschien voorkomen had kunnen worden, indien de long in de periode gelegen tussen uitneming en implantatie geventileerd zou zijn. Als immunosuppressieve therapie werd azathioprine gegeven. De patient is op de zevende postoperatieve dag aan een pneumonie overleden. Men hield het voor mogelijk dat deze infectie was veroorzaakt doordat de donorlong reeds voor de implantatie was geïnfecteerd. Bij sectie werden alle anastomosen intact bevonden. Teken van een uitstotsreactie werden niet gezien.

White<sup>223</sup> beschreef de derde patient bij wie een longtransplantatie werd verricht. Het betrof een 31-jarige man met een silikosis van de longen. Hij was tengevolge van de zeer slechte longfunctie, ondanks continue  $\text{O}_2$  toevoer, volledig bedlegerig. Na optreden van een bronchopneumonie kon de patient uitsluitend door beademing met positieve druk in leven gehouden worden. De indicatie voor longtransplantatie spreekt hier dus voor zichzelf.

De *donor* was een 31-jarige man die enige tijd na een ongeval was overleden. Deze patient werd de linker long uitgenomen, schoongespoeld met gehepariniseerde Ringerse vloeistof en via een kanule in de bronchus met zuurstof geventileerd.

Bij de *operatie* bleek de donorlong te volumineus te zijn om te passen in de door het fibrotische longproces verkleinde linker thoraxhelft van de ontvanger. In de periode, gelegen tussen resectie van de linker long van de patient en implantatie van de donorlong, trad een hartstilstand op. Deze werd veroorzaakt door zowel een akute overbelasting van de rechter ventrikel, als gevolg van de sterk verhoogde longvaatweerstand in de nu enig overgebleven fibrotische rechter long, alsmede door de sterke hypoxie die hiervan tevens het gevolg was. Na hartmassage en toediening van isoproterenol werd weer een goede hartfunctie verkregen.

De *postoperatieve* konditie van de patient was zodanig dat beademing niet meer nodig geacht werd. Deze patient werd postoperatief niet gehepariniseerd. Als immunosuppressieve therapie werd azathioprine gegeven. Bovendien kreeg de patient corticosteroiden en actinomycine C.

Deze patient sukkumbeerde de zevende postoperatieve dag aan een pneumonie van beide longen. Ook deze auteur veronderstelde dat de ontsteking zijn oorzaak vond in de donorlong en zich van daaruit had verbreid.

Bij sectie bleek de getransplanteerde linker long door zijn te groot volume de rechter long te hebben gekomprimeerd. De vaatanastomosen bleken intact te zijn, doch de distale



bronchusstomp was geïnfarceerd. In de long werden wel verschijnselen van een bronchopneumonie, maar geen tekenen van een uitstotingsreactie gevonden.

Shinoi <sup>198</sup> vermeldde een vierde patient, bij wie nu niet een gehele long, doch een longkwab werd getransplanteerd.

Het betrof een patient van 44 jaar met beiderzijds uitgebreide bronchiëktasieën. De vitale capaciteit bedroeg 51,7% van de normaalwaarde. Er bestond een chronisch recidiverende hemoptoë vanuit de linker onderkwab, waarvoor resectie geïndiceerd was. De functie van de rechter long was echter sterk verminderd. Een operatie kon niet worden uitgevoerd, aangezien na resectie van de linker onderkwab en de lingula de eerste tijd na de operatie ook een verminderde functie van de linker bovenkwab was te verwachten, waardoor postoperatief een ernstige respiratoire insufficiëntie zou kunnen optreden. Om de longfunctie in deze fase te ondersteunen werd een transplantatie van een longkwab noodzakelijk geacht. Het *donororgaan* werd verkregen van een patient bij wie voor een carcinoom van de linker bovenkwabsbronchus een pneumektomie werd verricht. De linker onderkwab leek vrij van tumorweefsel te zijn en werd daarom als donororgaan gebruikt. Het bloed werd uit de long verwijderd door deze te perfunderen met een gehepariniseerde oplossing van een dextranpreparaat (Rheomacrodex). De long werd via een kanule in de bronchus met zuurstof geventileerd en geplaatst in een Tis-U-oplossing van 4° C.

Bij de *operatie* werden geen moeilijkheden ondervonden.

De patient werd in de *postoperatieve fase* gehepariniseerd. Als immunosuppressief middel werd azathioprine gegeven. Hoewel de patient in een goede algemene en respiratoire toestand verkeerde, werd direkt na de operatie een sluiering van het linker onderveld waargenomen. De achtste dag na de operatie was er in dit gebied op de thoraxfoto geen luchthoudend longweefsel meer te zien. In deze periode werd bloederig sputum opgegeven. Op de 18de postoperatieve dag werd de getransplanteerde longkwab verwijderd, hetgeen door de patient goed werd verdragen. Bij onderzoek bleek het transplantaat niet luchthoudend en sterk oedemateus te zijn. De anastomosen waren intact, het longweefsel leek makroskopisch vitaal en er werden geen verschijnselen van een uitstotingsreactie gevonden. Het oedeem in de getransplanteerde longkwab werd opgevat als een gevolg van verhoogde doorlaatbaarheid van de kapillairen. Shinoi meent dat hier wellicht sprake is van een beginnende uitstotingsreactie.

De *indikatie* tot transplantatie werd bij deze vier patienten voornamelijk gevormd door chronisch progressieve longafwijkingen waarbij de patienten, ondanks intensieve conservatieve behandeling, in een respiratorische eindtoestand waren gekomen. De patient met het longcarcinoom zou na pneumektomie onvoldoende funktionerend longweefsel hebben overgehouden, zodat ook hierbij een vitale indikatie aanwezig was. Dit was echter niet het geval bij de patient die door Shinoi <sup>198</sup> was beschreven. Men mag zich wel afvragen, mede gezien het twijfelachtige nut dat deze ingreep voor de patient heeft gehad, of de indikatie medisch-ethisch gezien wel juist is. Zolang nog geen zekerheid bestaat over het langdurig sukses van een longtransplantatie zal deze alleen bij een vitale indikatie mogen worden uitgevoerd.

Het *donororgaan* was in drie gevallen van een kadaver genomen. Voor een transplantatie van een gehele long komt een levende donor eigenlijk niet in aanmerking wegens de grote operatierisico's van en het longfunctieverlies door een pneumektomie. Hoewel deze bezwaren voor een kwabtransplantatie minder stringent zijn, zal deze ingreep toch pas overwogen mogen worden indien langdurige suksessen van longtransplantaties zijn verkregen.

Toepassing van een donororgaan afkomstig van een resectiepreparaat van een longcarcinoom, zoals door Shinoi werd vermeld <sup>198</sup>, moet toch wel als een onjuiste indikatie worden beschouwd. Er bestaat in een dergelijk geval onvoldoende zekerheid welk gedeelte van de long geheel vrij is van tumorweefsel. Bovendien is men verplicht te overwegen een reïmplantatie van deze kwab bij de oorspronkelijke

patient te verrichten, als bewezen geacht wordt dat de longkwab, distaal gelegen van een centraal gelegen tumor, vrij is van tumorweefsel.

Van groot belang is de keuze van het *donororgaan* gebleken. Patientten die worden beademd, zijn, wegens de grote kans dat de longen zijn geïnfecteerd, na hun dood minder geschikt om als donor te fungeren. Zolang er nog geen langdurige preservatie mogelijk is zal de organisatie van een transplantatieteam er dus op gericht moeten zijn om bij een dodelijk accident direkt een transplantatie te kunnen uitvoeren.

Ook de moeilijkheden die bij de *operatie* werden ondervonden, hebben enkele specifieke problemen bij longtransplantaties naar voren gebracht. Allereerst is er vaak een diskrepantie te verwachten tussen het volume van de donorlong en de door het longproces veelal kleiner geworden inhoud van de desbetreffende thoraxhelft bij de recipient. In extreme gevallen zal men moeten overwegen slechts een longkwab te implanteren, aangezien anders het gevaar bestaat dat de resterende long onvoldoende ontplooiingsmogelijkheid heeft.

Een tweede probleem ontstaat in de periode dat de patient uitsluitend op de resterende long met zeer geringe funktie wordt beademd. Hierbij kunnen een ernstige hypoxie, hypercapnie en overbelasting van de rechter ventrikel, als gevolg van een vaak aanwezige hoge longvaatweerstand in de resterende long, optreden. Bij deze operaties zal daarom een hart-longmachine gebruiksgereed dienen te staan. Over de verschillende algemene problemen van de *postoperatieve behandeling* van deze patientten valt nog weinig te zeggen, aangezien de meeste stoornissen slechts incidenteel voorkwamen. Wel is in deze kleine serie reeds duidelijk naar voren gekomen dat longinfekties een zeer groot probleem vormen. In het direkte post-operatieve beloop zal de kans op infectie van de gereïmplanteerde long waarschijnlijk groot zijn. Dit kan het gevolg zijn van een veelvoud van oorzaken, zoals verspreide atelektasen, gestoorde lymfeafvoer, opgeheven bronchiale circulatie en mechanische en funktionele stoornissen in de evacuatie van sekreet.

Bovendien worden bij een tracheostomie en het regelmatig uitzuigen van de trachea bakteriën in de luchtwegen gebracht, terwijl de patient door het gebruik van immunosuppressieve middelen tevens een verminderde cellulaire en humorale afweer tegen infekties heeft. Dit gevaar wordt waarschijnlijk nog vergroot indien de patient met corticosteroiden wordt behandeld. De longinfekties moeten, zover nu te overzien valt, voor patientten na een longtransplantatie als het grootste potentiële gevaar worden gezien, zonder dat de juiste gedragslijn vooralsnog is uit te stippelen.

Uit deze klinische resultaten valt, gezien de korte overlevingsduur van deze patientten, niet op te maken of de onderdrukking van de uitstotingsreactie met de toegepaste immunosuppressieve middelen dezelfde mogelijkheden biedt als bij de niertransplantaties.

Hoewel men, op grond van deze klinische ervaring, mag vaststellen dat het technisch mogelijk is bij de mens longtransplantaties te verrichten, en dat de getransplanteerde long korte tijd goed kan funktionieren, is er nog niets bekend over de te verwachten komplikaties. Zelfs de vraag of de getransplanteerde long over langere tijd zijn funktie zal behouden, is noch bevestigend, noch ontkennend te beantwoorden. Hierbij zal men af moeten gaan op wat hierover in het *dierexperiment*, vooral bij honden, bekend is geworden.

#### *Longtransplantaties in het dierexperiment*

Beziat men de komplikaties na longreïmplantaties bij honden, dan valt direkt op dat deze ingrepen in de beginfase gepaard gaan met een zeer hoge mortaliteit. Bij de reïmplantatieprocedure werd de continuïteit van de arteria pulmonalis, de

venae pulmonales en de stambronchus hersteld. De complicaties na de operatie waren het gevolg van afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen. Het meest frekwent kwam trombosevorming op de veneuze vaatnaad voor, maar ook trombose op of stenose van de arteriële vaatnaad, alsmede afsluiting of stenosering van de bronchusanastomose traden veelvuldig op.

Hoewel het aantal dodelijke complicaties afnam naarmate de onderzoekers meer ervaring kregen, bleken bij een recent naonderzoek van Duvoisin<sup>79</sup> bij overlevende honden nog in 85% van de gevallen anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen te bestaan. Hierbij werden ernstige stoornissen gevonden in de functie van de gereïmplanteerde longen. Aangenomen wordt dat de meeste afwijkingen aan de anastomosen veroorzaakt worden door onvolkomenheden in de chirurgische techniek, welke bij voldoende ervaring voorkomen kunnen worden. Het is echter nog niet uitgemaakt in hoeverre de onderbreking van de bronchiale vaten, lymfebanen en zenuwvezels die, gezien hun klein kaliber, niet geanastomoseerd kunnen worden, mede bijdraagt tot het ontstaan van anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen. Het is daarom van belang in het dierexperiment nog verder te onderzoeken op welke wijze afwijkingen aan de anastomosen voorkomen kunnen worden.

Wat de *functie* van de long op de lange duur betreft kan men zich eveneens afvragen hoe deze wordt beïnvloed door de onderbreking van bronchiale circulatie, lymfeafvoer en innervatie.

De veranderingen in de longfunctie werden in het dierexperiment bestudeerd aan de gereïmplanteerde long, waarbij geen problemen bestaan van immunologische aard. De meeste onderzoekers stelden als belangrijkste afwijking na reïmpantatie van een long een blijvende vermindering van de zuurstofopneming vast. Als oorzaak konden noch diffusiestoornissen, noch afwijkingen aan de alveolo-capillaire membraan worden gevonden. Wel werd door enkele auteurs<sup>168, 55</sup> een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long vastgesteld, die verklaard werd door de denervatie van deze long. Anatomische afwijkingen van de anastomosen waren echter vaak eveneens aanwezig. Deze kunnen reeds op zichzelf stoornissen veroorzaken in de longfunctie.

Uit deze onderzoeken is niet duidelijk geworden welke de oorzaken zijn van de verminderde zuurstofopneming in de gereïmplanteerde long. Een verder onderzoek op dit gebied is daarom noodzakelijk.

De functie van de gereïmplanteerde long werd in de meeste gevallen gebaseerd op de resultaten van het bronchspirometrische onderzoek. Ook indien de zuurstofopneming van de gereïmplanteerde long weinig of niet gestoord is, geeft dit geen garantie dat deze gedenerveerde long ook in staat zal zijn de totale longfunctie over te nemen. Dit is van belang indien men bedenkt, dat longtransplantaties wellicht verricht zullen worden bij progressieve dubbelzijdige longafwijkingen. Bij verdere vermindering van de functie van de eigen long zal de getransplanteerde long op den duur de volledige longfunctie moeten kunnen verzorgen.

Bij emfyseem van de long kan bovendien reeds direkt na de transplantatie een funktionele pneumektomie van de resterende long verwacht worden. Immers hierin bestaat een hoge luchtwegweerstand en vaak ook een verhoogde longvaatweerstand, zodat in extreme gevallen de getransplanteerde „normale” long wellicht als enig funktionerend longweefsel de gehele ventilatie en perfusie krijgt te verzorgen. Bij silikosis van de long kunnen zich analoge situaties voordoen. In het dierexperiment is nagegaan of een getransplanteerde long hiertoe in staat is, door na een longreïmpantatie een kontralaterale pneumektomie uit voeren. Het bleek dat deze proef op de som meestal niet werd verdragen. Door de meeste

onderzoekers wordt aangenomen dat de denervatie van de gereïmplanteerde long hiervan de oorzaak is. Een normale ademhaling, gereguleerd door reflexen, zou niet mogelijk zijn <sup>115</sup>; de opgeheven hoestreflex zou ophoping van bronchussekreet veroorzaken <sup>129</sup> en de verhoogde vaatweerstand zou aanleiding geven tot een akute dekompensatie van de rechter ventrikel <sup>168</sup>. In verschillende gevallen bleek echter dat de oorzaak van de dood niet in funktionele veranderingen was gelegen, maar het gevolg was van afwijkingen aan de anastomosen. De in de literatuur vermelde onderzoeken geven echter geen duidelijk antwoord op de vraag in hoeverre anatomische afwijkingen van de anastomosen de dood kunnen verklaren, of dat daarnaast ook patho-fysiologische veranderingen van de gereïmplanteerde long, die niet het gevolg zijn van grove anatomische afwijkingen, het leven op uitsluitend deze long onmogelijk maken.

Uit het bovenstaande overzicht blijkt dus dat het nog lang niet zeker is of de operatiekomplikaties in beginsel voorkomen kunnen worden, of een voldoende functie van het transplantaat kan worden behouden en of leven met alleen deze long mogelijk is. Aangezien dit fundamentele voorwaarden zijn voor de mogelijkheid van longtransplantaties bij de mens, leek het van belang deze problemen opnieuw te bestuderen bij honden waarbij reïmpantatie van een long werd verricht.

## Probleemstelling

De probleemstelling van het experimentele onderzoek van dit proefschrift wordt in drie delen behandeld.

De *eerste* probleemstelling wordt gevormd door de vragen:

Hoe dient een longreïmpantatie technisch te worden uitgevoerd?

Wat zijn de oorzaken van de postoperatieve complicaties en van de afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen? Op welke wijze kunnen deze worden behandeld of, wat belangrijker is, worden voorkomen?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden wordt eerst de operatietechniek bij de hond, die als proefdier werd gekozen, uitgewerkt (hoofdstuk I).

De juiste nabehandeling wordt vastgesteld en het postoperatieve beloop met behulp van fysische diagnostiek en röntgenonderzoek vervolgd (hoofdstuk II).

De afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen worden met behulp van angio- en bronchografie vastgesteld (hoofdstuk III).

Bij de dood van de hond kunnen de afwijkingen van de gereïmplanteerde long morfologisch worden bestudeerd. Dit onderzoek maakt een nadere beoordeling van de oorzaken van de afwijkingen aan de anastomosen mogelijk (hoofdstuk IV).

De konklusies die hieruit getrokken kunnen worden, maken het mogelijk een antwoord te geven op deze eerste vragen.

De *tweede* probleemstelling wordt gevormd door de vraag:

Welke stoornissen kunnen in de functie van een long na een reïmpantatie blijven bestaan en waardoor worden deze veroorzaakt?

Op grond van het voorafgaande onderzoek is een onderscheid te maken tussen de stoornissen in de functie van een gereïmplanteerde long *zonder* en *met* afwijkingen van de vaat- en bronchusanastomosen (hoofdstuk V).

Door deze verdeling kan aangegeven worden welke stoornissen veroorzaakt worden door patho-fysiologische en welke door grof mechanische veranderingen.

De *derde* probleemstelling wordt gevormd door de vraag:

Is de functie na reïmpantatie van een long zodanig, dat leven uitsluitend op deze long mogelijk is?

Hiervoor wordt een kontralaterale pneumektomie verricht bij die honden waarbij geen afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen waren aangetoond. Na deze operatie wordt nagegaan welke veranderingen optreden in het ventilatiepatroon, de ventilatie-perfusieverhouding en de druk in de arteria pulmonalis (hoofdstuk VI).

Uit de gegevens van dit onderzoek is een nader antwoord op de bovengestelde vraag mogelijk.

Aan de hand van de verkregen resultaten kunnen de mogelijkheden voor de longtransplantatie bij de mens opnieuw worden gezien.



# eerste deel

**het experimenteel-chirurgische onderzoek**





# hoofdstuk I

## operatietechniek

### Inleiding en historisch overzicht

Voor het implanteren van een orgaan als de long dient men zich allereerst te realiseren dat alleen bij intrathoracale plaatsing de ventilerende functie van dit orgaan behouden kan blijven. Implantatie op een andere plaats met behoud van de functie, zoals bij de nier of de lever in principe mogelijk is, komt voor de long niet in aanmerking. Men moet hierbij bovendien bedenken dat een volledige postoperatieve ontplooiing van de long alleen bereikt kan worden, indien vooraf intrathoracaal, door resectie van bestaand longweefsel, ruimte is gemaakt. De voorafgaande resectie maakt het mogelijk de arteria pulmonalis en de venae pulmonales, alsmede de bronchus van de donorlong, met de aanwezige hilusstructuren te verbinden.

De eerste pogingen om longweefsel te transplanteren werden in 1947 door Demichow<sup>71</sup> en in 1950 door Staudacher<sup>204</sup> bij de hond gedaan. Door Demichow werd de rechter onderkwab bij de recipient verwijderd, waarvoor een gelijknamige kwab van een donor geïmplant werd. Zowel de gelijknamige arteria pulmonalis en venae pulmonales als de bronchus werden gehecht. Deze eerste transplantaties mislukten tengevolge van lekkage van de bronchusanastomose, alsmede doordat er trombose op de veneuze vaatnaad ontstond. Staudacher<sup>204</sup> verrichtte auto- en homoiotransplantaties van de rechter middenkwab bij honden. Hij resecteerde hierbij tevens de rechter onderkwab om meer plaatsruimte te verkrijgen. De operatietechniek bleek bij de honden, vooral in de beginperiode, veel moeilijkheden op te leveren. Door inscheuren van de zeer fragile vaten kwamen tijdens

de operatie dodelijke bloedingen veelvuldig voor. Zo konden in 1952 Davies en O'Conner<sup>69</sup> deze operatie slechts bij vijf van de vierendertig honden, waarbij een homoiotransplantatie was verricht, beëindigen. Met een verfijnde operatietechniek en gebruik van atraumatische vaatklemmen en hechtmateriaal nam de operatiemortaliteit af.

De anastomosering van de *venae pulmonales* gaf vooral bij de eerste experimenten vaak aanleiding tot trombosevorming op de vaatnaad. Staudacher<sup>204</sup> kon dit voorkomen door gebruik te maken van vitallium verbindingstukken. Métras<sup>161</sup> gaf een betere oplossing aan voor dit probleem. Hij reseceerde bij de donor de inmonddende longvenen in continuïteit met een rand linker atrium, waardoor bij implantatie in plaats van twee individuele longvenenanastomosen één brede anastomose met het linker atrium gemaakt kon worden. Deze methode werd ook door Hardin<sup>112</sup>, Neptune<sup>164</sup> en Hughes<sup>130</sup> toegepast. Later werd zij door vrijwel alle onderzoekers als een standaardtechniek overgenomen. Dank zij deze methode nam de frekwentie van de veneuze trombose aanzienlijk af. Toch bleek dat ook andere factoren van belang waren. Huggins<sup>129</sup> nam bijvoorbeeld waar dat de trombose van de *venae pulmonales* steeds uitging van zeer geringe intimadefecten in het litteken. Teneinde een betere intima-approximatie te verkrijgen, paste hij de everterende matrasnaad toe in plaats van een doorlopende over-en-over hechting. Dank zij deze techniek kwam, in zijn serie, trombose op de veneuze naad niet meer voor. Ellis<sup>86</sup> wees zowel op het belang van een goede everterende vaatnaad, als ook op de toediening van heparine. Yeh<sup>229</sup> nam een duidelijke vermindering van de veneuze trombose waar, nadat hij de hond tijdens de operatie hepariniseerde. De toepassing van heparine lijkt dus van belang te zijn.

De anastomose van de *arteria pulmonalis* gaf minder aanleiding tot moeilijkheden. Soms werd een stenose gezien en een enkele maal een volledige afsluiting als gevolg van trombosevorming op de vaatnaad.

Bij de anastomosering van de *bronchus* bleken verschillende complicaties te kunnen ontstaan, zoals de vorming van een bronchusstenose of het optreden van een bronchuslekkage. De meeste auteurs gebruiken voor de anastomosering een doorlopende naad, welke op één plaats wordt onderbroken. Yeh<sup>229</sup> vermeldt dat hij minder bronchusstenosen waarnam na gebruik van geknoopte hechtingen in plaats van doorlopende. Behalve deze incidentele vermelding van Yeh wordt bij de longreïmplantaties door geen van de auteurs in detail de wijze van resectie en anastomosering van de stambronchus beschreven. Kiriluk<sup>134, 135, 136, 137</sup> heeft hierover bij zijn onderzoekingen, waarin hij naging op welke wijze de stambronchus gereceerd kan worden, echter enkele belangrijke mededelingen gedaan. Bij honden heeft hij nagegaan wat de factoren zijn die bij resectie en anastomosering van de stambronchus aanleiding kunnen geven tot een stenose. Variaties in techniek van de resectie, te weten schuin of loodrecht op de stambronchus, tussen twee kraakbeenringen of juist door kraakbeenringen heen, gaven geen aanleiding tot stenosering. Ook het gebruik van verschillende soorten hechtmateriaal bleek niet van betekenis te zijn. Wel van belang bij de anastomosering was de zorgvuldige adaptatie van mucosa tegen mucosa, waarbij volgens Kiriluk het beste gebruik gemaakt kan worden van geknoopte hechtingen.

Het is te begrijpen dat, indien de mucosa onvoldoende is geadapteerd, het continuïteitsherstel van het slijmvliesepitheel langer duurt, waardoor men de kans loopt dat snel groeiend bindweefsel als het ware een interpositie vormt. Kiriluk zag dan ook bij bronchoscopische controle, op de plaats waar de mucosa onvoldoende geadapteerd was, granulatievorming optreden, welke aanleiding gaf tot een intraluminale bronchusstenose.

Huggins<sup>129</sup> en Duvoisin<sup>79</sup> wijzen erop dat bij longreïmplantaties ook de plaats

van resectie van de stambronchus van belang is. Zij vonden nekrose of fibrosering van de distale bronchusstomp, indien resectie te ver voor de splitsing van de kwabsbronchus werd uitgevoerd. Naar hun mening zou dit door een onvoldoende voeding vanuit de pulmonale circulatie verklaard moeten worden.

Het proces van de revascularisatie van de distale bronchusstomp zal bij het postmortale onderzoek nog uitvoerig worden besproken (pag. 44). Van belang bij de bronchusresectie en anastomosering is dus: bij resectie kort houden van de distale bronchusstomp, voorkómen van beschadiging van vaten in de wand van de distale bronchusstomp en bij de anastomosering een goede adaptatie van de mucosa verzorgen.

De doorgesneden bronchiale vaten, lymfebanen en zenuwvezels konden wegens hun kleine kaliber niet gehecht worden. De vraag deed zich voor of het longweefsel, beroofd van de toevoer van zuurstofrijk bloed via de bronchiale circulatie, wel vitaal zou blijven. In 1950 trachtte Métras<sup>161</sup> bij homoiotransplantatie van de long de bronchiale circulatie te herstellen. Om weer ingroei van vaten uit de systeemcirculatie te krijgen, werd de arteria subclavia met het peribronchiale weefsel van het transplantaat verbonden volgens de patchmethode van Carrel en Guthrie<sup>53</sup>. Deze eerste proeven mislukten tengevolge van technische onvolkomenheden en uitstotingsreacties. Zodoende werd er nog geen zekerheid verkregen in hoeverre het opheffen van bronchiale circulatie, lymfecirculatie en innervatie de vitaliteit en de functie van een getransplanteerde long beïnvloedt.

In 1951 toonde Ellis<sup>84</sup> met zijn onderzoeken (pag. 43) aan, dat de bronchiale vaten de voeding van de stambronchus verzorgen; de vitaliteit van het longparenchym bleek echter tegen de verwachtingen in niet afhankelijk te zijn van de bronchiale circulatie. De voeding van het longparenchym kan dus klaarblijkelijk door de pulmonale circulatie worden overgenomen. Gesteund door deze gegevens werd in 1951 door Juvenelle<sup>133</sup> de rechter long bij een hond uitgenomen en direkt weer geïmplanteerd, teneinde na te gaan welke invloed een volledige denervatie ter hoogte van de longhilus kan hebben op het asthma bronchiale. Bij deze reïmplantatie werden alleen de arteria pulmonalis, de venae pulmonales en de stambronchus geanastomoseerd. De nervi, de arteria bronchialis en de lymfebanen werden niet gehecht. Deze hond overleefde de procedure lange tijd; vijfendertig maanden later kon een goede functie van de rechter long worden aangetoond<sup>175</sup>. Op grond van dit feit en gezien de technische onmogelijkheid om de continuïteit van de bronchiale vaten, lymfebanen en zenuwvezels te herstellen, wordt in het eigen onderzoek alleen de techniek van de anastomosering van arteria en venae pulmonales, alsmede van de stambronchus besproken.

Na resectie van de donorlong is het van belang in het met bloed gevulde orgaan intravasale stolling te voorkomen. Nigro<sup>166</sup> toonde aan dat door voorafgaande heparinisatie van de donorhond deze gevreesde capillairtrombose voorkomen kan worden. Bovendien wordt als extra voorzorg na de resectie het bloed hieruit verwijderd door de arteria pulmonalis met een heparineoplossing te perfunderen. Vanaf het tijdstip dat de long wordt uitgenomen tot het ogenblik dat deze weer is geïmplanteerd, blijft het orgaan bloedleeg en wordt dus niet van zuurstof voorzien. Blades<sup>22</sup> nam waar dat een long zeker negentig minuten een totale onderbreking van circulatie en ventilatie kon verdragen zonder dat er later histologische afwijkingen aan het longparenchym werden gevonden. Blumenstock<sup>24</sup> toonde aan dat een gereïmplanteerde long die niet langer dan twee uren ischemisch was geweest en uitgespoeld werd met Ringerse vloeistof, weer goed kon functioneren. Bij het histologische onderzoek werden ook hier geen afwijkingen van het longparenchym aangetoond. Uit de literatuur blijkt, dat bij enige ervaring alle onderzoekers in staat zijn de ischemische periode tijdens implantatie

van de long tot minder dan twee uren te beperken. Voor het experiment waarbij de long na exstirpatie direkt weer wordt geïmplantéerd, zijn dus blijkbaar geen preservatiemethoden nodig.

## Eigen onderzoek

De in de literatuur beschreven technieken voor longreïmplantatie werden beproefd in een eerste serie van tien honden, vijf linkszijdig en vijf rechtszijdig. De operatietechniek kon, mede na de ervaring met een tweede serie van negenentwintig honden, worden gestandaardiseerd. De honden die voor deze proeven werden gebruikt waren van gemengd ras. Hun gewicht varieerde tussen 15 en 25 kg. De leeftijd van de honden was niet bekend. Er waren in de groep zowel teven als reuen.

### OPERATIETECHNIEK VOOR REÏMPLANTATIE VAN DE LINKER LONG

#### *Voorbereiding*

De haren van de linker thoraxhelft worden met een tondeuse verwijderd. De huid wordt daarna met chloorhexidine gepoetst, waarmee getracht wordt een goede desinfectie te verkrijgen. De hond wordt in rugligging op de rechter zijde gelegd met een hoek van ongeveer 60°.

#### *Narcose*

Deze wordt ingeleid met thiopental (Pentothal), waarvan juist zoveel wordt gegeven dat de hond zich laat intuberen, waarna overgegaan wordt op een zuurstof-lachgasnarcose in de verhouding 1 : 2. Voor de spierrelaxatie wordt gegeven 25 mg succinylcholine i.v. welke dosering zo nodig wordt herhaald. De hond wordt na de spierrelaxatie met de hand beademd.

#### *Operatie*

De thoracotomie links wordt verricht door het bed van de vijfde rib zonder dat de rib wordt gerececeerd. Het ligamentum pulmonale inferior wordt gekliefd, waarna de long gemobiliseerd kan worden. Bij het vrijprepareren van de stambronchus wordt het peribronchiale weefsel gekliefd. Slechts de proximale zijde van dit weefsel, waarin zich onder andere de bronchiale vaten en lymfevaten bevinden, wordt geligeerd. Doordat de lymfevaten aan de zijde van de gereïmplanteerde long niet afgebonden worden, kan het lymfevocht na de reïmplantatie vrij in de pleuraholte uitstromen. Hiermee wordt getracht ophopen van lymfevocht en het ontstaan van longoedeem te voorkomen.

De arteria pulmonalis sinistra wordt tot de bifurkatie vrijgeprepareerd. Het pericard wordt lateraal van de nervus frenicus tot de omslagplooï geopend. Aan de craniale zijde wordt het pericard tussen de venae pulmonales en arteria pulmonalis tot aan de omslagplooï op het linker atrium verder ingeknipt. Hier wordt het atrium van het daar aanwezige vetweefsel vrijgeprepareerd. De stambronchus kan nu verder worden vrijgemaakt.

Nadat de bronchus, de arteria pulmonalis en de venae pulmonales bij de hilus zijn vrijgelegd, wordt de hond gehepariniseerd met 2 mg heparine per kg lichaamsgewicht. Nu wordt een bronchusklem zo ver mogelijk proximaal op de stambronchus geplaatst. De bronchus kan dan, net even voor de splitsing van de kwabsbronchi worden doorgesneden. Bij voorkeur wordt dit gedaan tussen twee kraakbeenringen, waardoor bij de anastomosering de bronchuswand goed te approximeren is.

De arteria pulmonalis wordt tussen twee vaatklemmen gekliefd. Ter weerszijden

van de doorgesneden arteria pulmonalis is van te voren een adventitiahechting geplaatst, welke dient als oriëntatiepunt bij de latere anastomoserig.

De inmonding van de venae pulmonales in het linker atrium ligt nu rondom vrij. De longvenen worden met een brede manchiet uit het linker atrium geknipt, waardoor bij implantatie van de long één brede veneuze anastomose kan worden gelegd. Het is van belang gebleken om aan het linker atrium, buiten de vaatklem, een brede rand atriumwand te laten staan, teneinde het weer inhechten te vergemakkelijken. Bij een klein linker atrium, zoals dat bij de hond voorkomt, moet men bij het plaatsen van de klem rekening houden met het resterende volume van het linker atrium. Wordt dit te klein, dan ontstaat een ernstige circulatiebelemmering. Ook de sulcus coronarius wordt bij een klein linker atrium gemakkelijk door de klem geokkludeerd. Beide oorzaken kunnen bij de hond licht tot ventrikelfibrilleren aanleiding geven. De keuze van de vaatklem wordt bepaald door de individuele situatie. Bij een klein linker atrium is een Satinsky klem zeer geschikt. Bij een groter linker atrium kan daarentegen gebruik gemaakt worden van twee gehoekte vaatklemmen, waarmee een bredere rand atriumwand, vooral in de hoeken, wordt verkregen.

Na resectie wordt de long, om uitdroging te voorkomen, in een bak met fysiologische zoutoplossing bij kamertemperatuur gelegd. Om inlopen van vocht in de bronchiaalboom te voorkomen, wordt een klem op de distale bronchusstomp geplaatst (zie pag. 45). Tegelijkertijd wordt het bloed uit de long gespoeld door deze via de arteria pulmonalis te perfunderen. Als perfusievloeistof is gekozen een glucoseoplossing van 5%, waaraan op 500 ml 25 mg heparine is toegevoegd. Deze keuze is gebaseerd op de onderzoeken van Hardy<sup>114</sup> die, in tegenstelling tot perfusie met fysiologisch zout en een dextranpreparaat (Rheomacrodex), na perfusie met glucose geen bloederig tracheasecret zag optreden na implantatie van de long. De temperatuur van de long daalt door de perfusie tot ongeveer 23°. Om een luchtembolie in de arteria pulmonalis te voorkomen wordt na het uitspoelen de afgenomen klem weer op de arteria pulmonalis geplaatst. De klem van de distale bronchusstomp kan worden verwijderd.

Als eerste stap bij de reïmplantatie wordt met de moeilijke anastomose van het linker atrium aan de dorsale zijde begonnen. Op de beide hoeken en in het midden worden everterende matrashechtingen (5 x 0 atraumatische zijde) geplaatst. Met deze hechtingen worden de tussengelegen gedeelten met een over-en-over naad gesloten. De voorzijde van het linker atrium wordt op dezelfde wijze gehecht. De klem kan nu van het linker atrium worden afgenomen, waarna de naad tijdelijk getamponneerd wordt. Door afneming van de klem wordt de tijdsduur waarin de klem het linker atriumvolume verkleint, zo kort mogelijk gehouden. Een doorstroming van de long met zuurstofrijk bloed in retrograde richting kan men verkrijgen door even de vaatklem van de distale zijde van de arteria pulmonalis af te nemen. Als tweede stap kan nu de arteria pulmonalis worden geanastomoseerd. De twee merkhechtingen worden tegenover elkaar geplaatst, waardoor torsie van de arterie wordt voorkomen. Op beide hoeken wordt begonnen met een everterende matrashechting (5 x 0 atraumatische zijde); de tussenliggende gedeelten worden met een doorlopende over-en-over naad gesloten. Om de anastomose te testen wordt de vaatklem van het proximale deel van de arteria pulmonalis sinistra afgenomen. De vaatklem die geplaatst was op het distale deel van de arteria pulmonalis wordt nog niet verwijderd. Hiermee wordt gewacht tot ook de bronchus geanastomoseerd is en ventilatie weer mogelijk is. Dit wordt gedaan om arteriële onderverzadiging door het circulerende pulmonale bloed, dat in de te implanteren long nog niet geoxygeneerd wordt, te voorkomen.

De bronchusanastomose wordt met een doorlopende over-en-over naad in twee

gedeelten gesloten. Bij deze anastomose moet het slijmvlies goed geapproximeerd worden om intraluminaire granulatievorming te voorkomen. Gebruik wordt gemaakt van 4 x 0 atraumatische zijde of mersilene. Nadat deze anastomose is gelegd, wordt de bronchusklem verwijderd. De long wordt met geringe overdruk ontplooid. De circulatie door de long kan nu, door verwijdering van de klem op de arteria pulmonalis, worden hersteld. Tenslotte wordt de bronchusnaad op luchtlekage gecontroleerd. De bronchus moet aan de voorzijde zorgvuldig met pleura parietale worden bedekt. De thorax wordt, na inbrengen van een thoraxdrain, in lagen gesloten. Na sluiting van de huid wordt de drain verwijderd.

#### OPERATIETECHNIEK VOOR REÏMPLANTATIE VAN DE RECHTER LONG

De hond wordt in rugligging op de linker zijde gelegd met een hoek van 60°. De thoracotomie wordt ook rechts door het bed van de vijfde rib gedaan, zonder resectie van de rib. Het ligamentum pulmonale inferior wordt gekliefd. De long kan hierna nog niet gemobiliseerd worden aangezien de hond aan de rechter zijde een zogenaamd azygoskwabje heeft, dat gelegen is onder het hart en achter de vena cava inferior en bedekt door een eigen pleura parietalis, dat eerst geopend moet worden. Hierna kan de gehele rechter long pas worden gemobiliseerd. Na het vrijprepareren van de rechter stambronchus wordt het peribronchiale weefsel weer alleen proximaal geliged. Het openen van het pericard geschiedt lateraal van de nervus frenicus.

De venae pulmonales superiores monden vlak bij het atriumseptum in het linker atrium uit. Om de vaatklemp op het linker atrium te kunnen plaatsen moet dit eerst gedeeltelijk via de interatriële groeve van het rechter atrium worden vrijgeprepareerd. De scheiding tussen de beide atria wordt door een hiertussen gelegen vetlaagje gemarkeerd. Op geleide van dit laagje losmazig vetweefsel wordt de interatriële groeve ontwikkeld. Het prepareren van dit gedeelte wordt bemoeilijkt door de zeer broze atriumwand, die niet met epicard is bekleed. Het linker atrium wordt verder aan de craniale en de dorsale zijde vrijgemaakt.

De arteria pulmonalis wordt nu tot diep onder de vena azygos en de vena cava superior vrijgeprepareerd, waarbij de stambronchus met een teugel wordt weggehouden.

Zodra de grote hilusstructuren zover zijn geïsoleerd, wordt de hond gehepariniseerd. De resectie van de long aan de rechter zijde wordt begonnen met de stambronchus, omdat de arteria pulmonalis daarna pas goed vrij komt te liggen. De klem op de stambronchus moet gedeeltelijk op de trachea worden geplaatst, aangezien de rechter bovenkwabsbronchus vrijwel direct uit de trachea ontspringt. De bronchus wordt even voor de splitsing van de kwabsbronchi doorgesneden. Hierna wordt het gedeelte gelegen tussen arteria pulmonalis en linker atrium beter bereikbaar en kan dit verder worden vrijgeprepareerd.

De arteria pulmonalis wordt na plaatsing van twee merkhchtingen in de adventitia tussen twee vaatklemmen gekliefd. De inmondingen van de vena pulmonalis superior en pulmonalis inferior zijn aan de rechter zijde verder van elkaar gelegen dan aan de linker zijde. Hierdoor is het nodig twee klemmen op het linker atrium te plaatsen. Het gevaar dat het atrium te sterk wordt verkleind, is daardoor aan de rechter zijde groter. Er moeten passende, niet te grote vaatklemmen worden gebruikt. In tegenstelling tot links wordt nu het linker atrium vlak op de vaatklemmen afgesneden.

Bij het begin van de veneuze anastomosering kan dan een tweede klem onder de vorige worden geplaatst. De eerste klem wordt afgenomen, waardoor een rand linker atriumwand voor de anastomosering vrijkomt.

Na uitspoelen van de long wordt eerst de anastomosering van de vena pulmonalis inferior verricht. De vaatklem wordt hierna direkt afgenomen. De anastomose van de venae pulmonalis superior wordt op dezelfde wijze gemaakt, waarna de vaatklem eveneens direkt wordt verwijderd. Bij de anastomosering van de venen werd geen klem geplaatst op de distale stomp, daar deze te veel vaatwand zou immobiliseren die noodzakelijk is voor het leggen van een goede vaatnaad. Doordat de vaten zijn gekollabeerd, bevatten zij weinig gas. Bij verwijderen van de klem op het linker atrium is de kans dat hieruit een luchtembolie ontstaat klein, omdat de druk in het linker atrium hoger is dan die in de longvaten.

De anastomose van de arteria pulmonalis wordt op gelijke wijze als aan de linker zijde verricht. Technisch is dit moeilijker uitvoerbaar dan aan de linker zijde, aangezien de arteria pulmonalis diep onder de vena azygos en het rechter atrium is gelegen.

De bronchusstomp is rechts, centraal en distaal, kort, waardoor ook de bronchus-anastomose technisch moeilijker is.

Zowel de techniek als het materiaal voor de verschillende anastomosen is identiek aan die van de linker zijde.

Vóór het sluiten van de thorax moet het azygoskwabje in zijn eigen pleuraholte onder het hart teruggelegd worden.

De procedure wordt op gelijke wijze beëindigd als aan de linker zijde.

## RESULTATEN

Een overzicht van de resultaten uit de tweede serie van 29 honden, die in de hoofdstukken over het postoperatieve beloop (II), de angio- en bronchografie (III) en het postmortale onderzoek (IV) worden besproken, wordt in tabel 1 gegeven.



tabel 1 Resultaten van reïmpantatie van de long bij de tweede serie honden.

hond no.	doodsoorzaak	over- leving > 4 wk	angiografie	bronchografie	postmortaal onderzoek van de anastomosen
PI 11	ischemische infarctering				geen afwijkingen
PI 12	trombose veneuze anastomose				trombose veneuze anastomose
PI 13	opgeofferd	+	afsluiting arteriële anastomose	geen afwijkingen	trombose arteriële anastomose
PI 14	trombose veneuze anastomose				trombose veneuze anastomose
PI 15		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	
PI 16	embolie (uit linker atrium)	+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	stenose vena pulmonalis superior
PI 17		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	stenose vena pulmonalis superior
PI 18	narcose dood				
PI 19	narcose dood				
PI 20		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	geen afwijkingen
PI 21	t.g.v. het naonderzoek	+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	stenose vena pulmonalis superior
PI 22	trombose, arteriële veneuze anastomose				trombose arteriële veneuze anastomose
Pr 23	opgeofferd			afsluiting bronchus	stenose distale bronchus
PI 24		+		geen afwijkingen	stenose vena pulmonalis superior
Pr 25	opgeofferd	+	stenose bovenkwabsarterie	stenose distale bronchus	stenose bovenkwabsarterie stenose distale bronchus
PI 26		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	
Pr 27	embolie (uit rechter atrium)	+			geen afwijkingen
PI 28		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	
Pr 29	opgeofferd (empyema thoracis)	+			geen afwijkingen
Pr 30	narcose dood				
Pr 31	narcose dood				
Pr 32	narcose dood				
Pr 33		+	stenose arteriële anastomose	geen afwijkingen	
Pr 34	t.g.v. het naonderzoek	+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	geen afwijkingen
Pr 35	t.g.v. het naonderzoek	+	stenose arteriële anastomose	stenose distale bronchus	stenose arteriële anastomose stenose distale bronchus
Pr 36		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	
Pr 37		+	stenose arteriële anastomose	geen afwijkingen	stenose arteriële anastomose
Pr 38		+	geen afwijkingen	geen afwijkingen	
Pr 39	opgeofferd	+	stenose arteriële anastomose	afsluiting bronchus	stenose arteriële anastomose afsluiting bronchus anastomose



## hoofdstuk II

### postoperatief beloop

Nadat in de eerste serie van 10 honden, waarvan slechts één hond langer dan vier weken leefde de operatietechnieken voor linker en rechter longreïmplantatie waren beproefd, werd bij een tweede serie van 29 honden de functie van de gereïmplanteerde long nagegaan (hoofdstuk V en VI).

In de postoperatieve fase werden de honden in een apart hok verzorgd; de eerste postoperatieve dag kregen ze alleen te drinken. De nabehandeling was er voornamelijk op gericht trombose en infecties te voorkomen.

Bij de eerste vier honden van de tweede serie werd postoperatief nog geen tromboseprofylaxe gegeven. Bij de overige 25 honden werd gedurende de eerste drie weken na operatie heparine toegediend in een dosering van tweemaal daags 25 mg intramuskulair voor honden tot 25 kg en tweemaal daags 50 mg voor honden met een gewicht boven de 25 kg.

Alle honden kregen éénmaal vóór en dagelijks ná operatie gedurende de eerste twee weken antibiotica in de vorm van penicilline (400.000 E) en streptomycine (0,5 g).

In de eerste twee weken na operatie werd ook nog tweemaal daags aminofylline (125 mg) intramuskulair toegediend (zie pag. 30).

De postoperatieve controle werd verricht aan de hand van fysisch-diagnostisch onderzoek, en röntgenologische controle van het longbeeld.

Gedurende de eerste week geschieden deze onderzoeken dagelijks, in de daarop volgende drie weken in het algemeen eenmaal per week.

Nauwkeurig auskulteren wordt bij de hond bemoeilijkt door de harige vacht en de smalle thorax, waardoor het ademgeruis van de andere zijde gemakkelijk wordt voortgeleid.

Het longbeeld op de thoraxfoto is alleen juist te beoordelen bij een goede voor-achterwaartse projectie, omdat de thorax van een hond trechtervormig is.

Voor het maken van een thoraxfoto kan de hond het beste recht op de rug gelegd worden, waarbij twee helpers de voor- en achterpoten vasthouden (fig. 2).

## BEVINDINGEN

Een overzicht van de mortaliteit en van de complicaties in het postoperatieve beloop bij de 29 honden uit de tweede serie wordt in tabel 1 gegeven.

In de eerste vier weken na operatie waren in totaal 10 van de 29 honden gesukkumbeerd.

Bij elf honden was het postoperatieve beloop *ongestoord*; hiervoor golden de volgende criteria.

Algemene toestand: de dag na operatie liepen de honden al rond en dronken wat. Binnen een week was de activiteit van deze honden vrijwel normaal.

Fysische diagnostiek: boven de gereïmplanteerde long bestond een normale sonore perkussietoon. Bij auskultatie werd meestal over de gereïmplanteerde long normaal vesiculair ademgeruis gehoord met, de eerste dagen na de operatie, soms wat kleinblazige vochtige ronchi.

Röntgenfoto thorax: de gereïmplanteerde long bleef normaal luchthoudend. Soms waren er duidelijke tekenen van een pleurareactie. Deze verdwenen geleidelijk binnen vier weken. In enkele gevallen was er alleen in de eerste dagen na de operatie een vlekkege longtekening.

De honden waarbij in het postoperatieve beloop *complicaties* voorkwamen, vertoonden een vrij karakteristiek complex van symptomen, afhankelijk van de afwijkingen die bij hen waren opgetreden en die bij angiografisch, bronchografisch en postmortaal onderzoek (hoofdstuk III en IV) werden aangetoond (tabel 1). Van deze honden zijn er vier in eerste vier weken na operatie gesukkumbeerd. De afwijkingen met het daarbij behorende symptomencomplex worden achtereenvolgens beschreven.

*Ischemische infarctering van de gereïmplanteerde long: één hond (Pl 11).*

Algemene toestand: de hond was weinig actief en gaf de dag na operatie reeds bloederig sputum op. Hij sukkumbeerde binnen de eerste 24 uur.

Fysische diagnostiek: gedempte perkussietoon boven de gereïmplanteerde long. Bij auskultatie was er aan de zijde van die long geen ademgeruis te horen.

Röntgenfoto thorax: twaalf uur na de operatie was reeds een volledige beschaduwing van de gereïmplanteerde long te zien.

*Trombose van de veneuze anastomose: twee honden (Pl 12, Pl 14)*

Algemene toestand: de eerste dag(en) werden er geen afwijkingen gevonden. Eén tot vier dag(en) na operatie begonnen de honden te hoesten met opgeven van bloederig sputum. De dood trad bij hond Pl 12 snel na het begin van deze symptomen in. Hond Pl 14 ontwikkelde duidelijk het beeld van een shock en kreeg bloedtransfusies toegediend. Hierna kwam hij weer in een goede konditie.

Fysische diagnostiek: de eerste dag(en) werden er geen afwijkingen gevonden. Tijdens de periode van hoesten werden vochtige ronchi over de gereïmplanteerde long gehoord met verminderd ademgeruis. De perkussie over deze long was gedempt. Röntgenfoto thorax: de eerste dag(en) werden geen afwijkingen gekonstateerd. Gelijktijdig met de andere symptomen werd een massieve sluiering van de gereïmplanteerde long waargenomen.

*Trombose van de arteriële anastomose: twee honden (Pl 13, Pl 22)*

Algemene toestand: hond Pl 13 bleef gedurende het gehele postoperatieve beloop in een goede toestand, hoewel hij van de vierde tot de veertiende dag hoestte en bloederig sputum opgaf. Na de tweede week hield het hoesten op. De hond werd later opgeofferd. Hond Pl 22 bleef eveneens in een goede toestand en gaf géén bloederig sputum op. Deze hond sukkumbeerde op de elfde postoperatieve dag aan een embolie vanuit het linker atrium.

Fysische diagnostiek: verzwakt ademgeruis en gedempte perkussie.

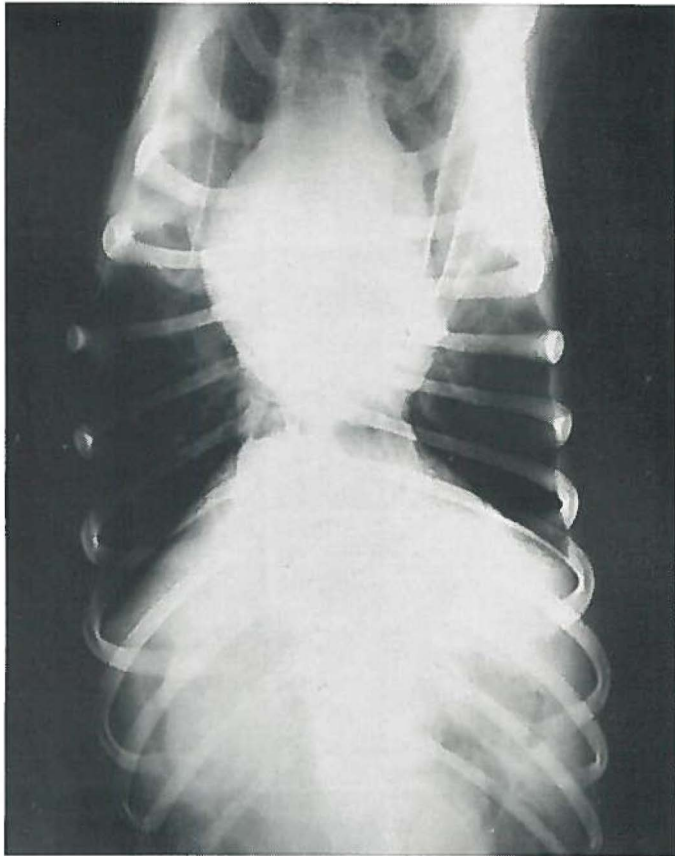
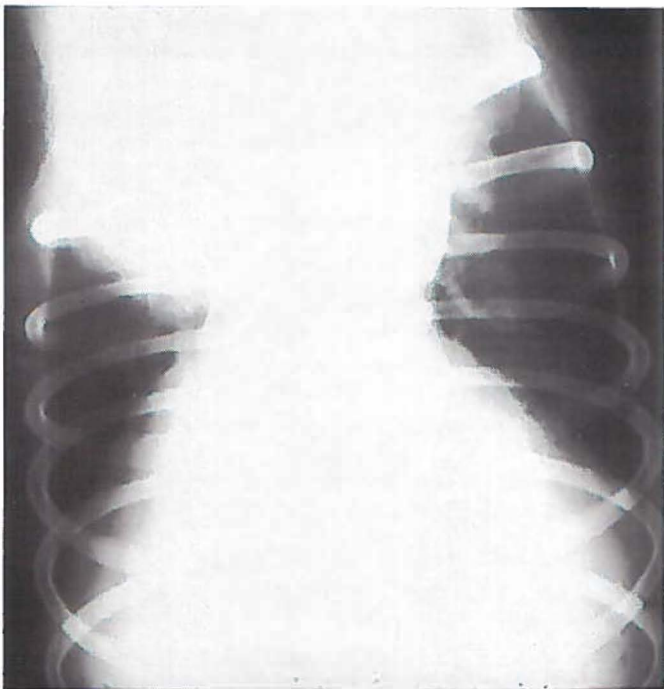


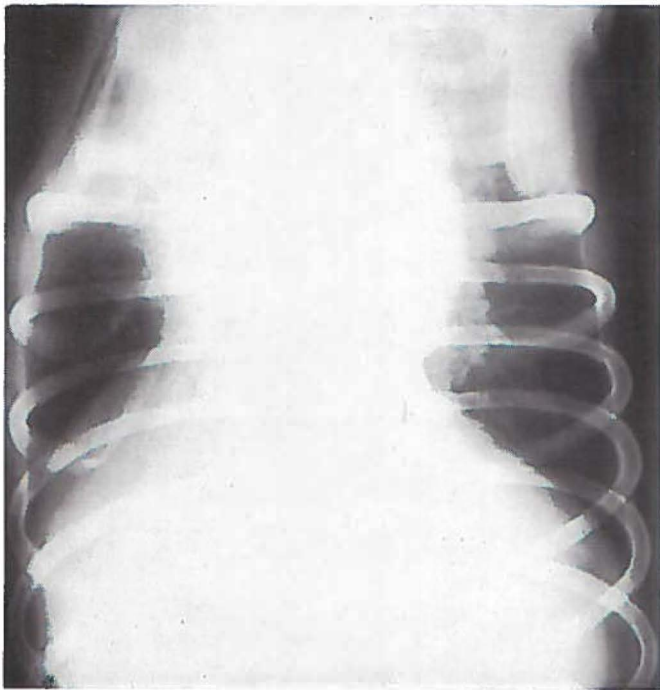
fig. 2 Röntgenfoto van de thorax van een hond met normaal longbeeld.

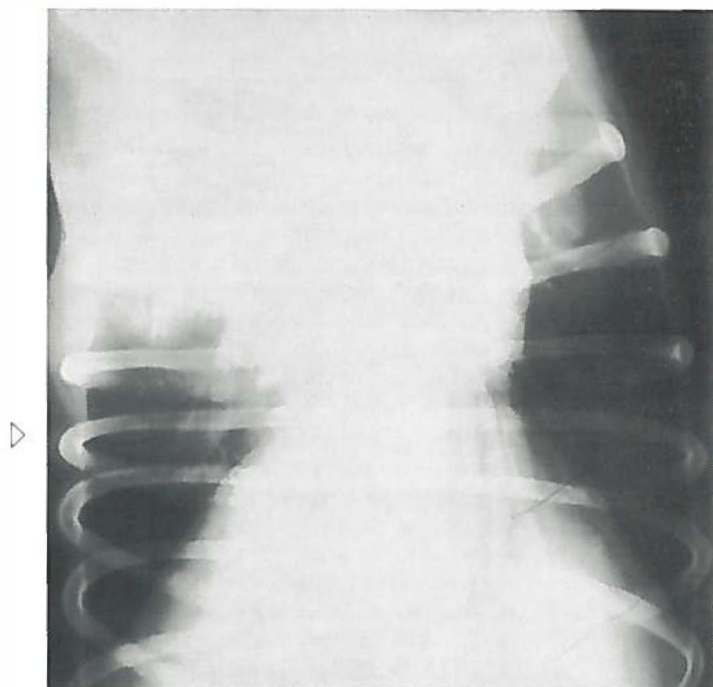
Pr<sup>23</sup>



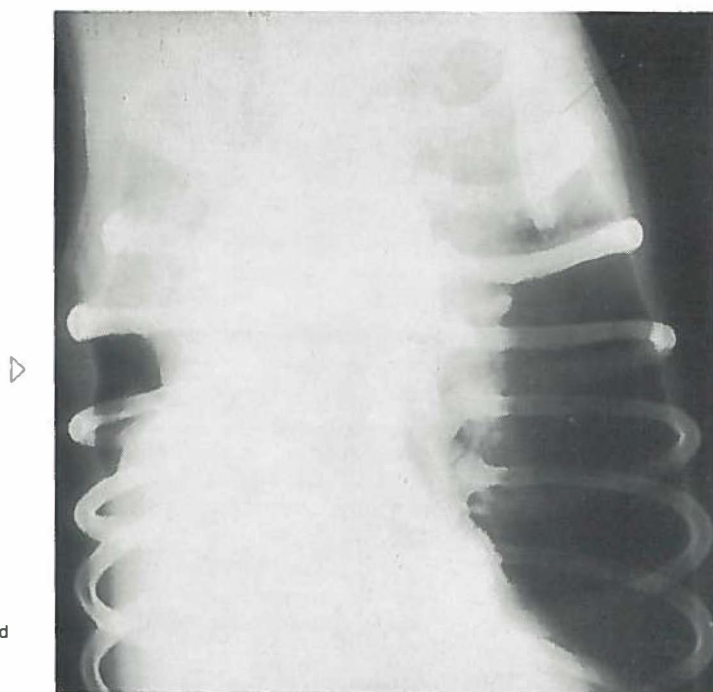
1e week

2e week





3e week



4e week

fig. 3 Röntgenfoto's  
in de eerste 4 weken  
na operatie bij hond Pr 23.  
Geleidelijk progressieve  
atelektase van de  
gereïmplanteerde rechter  
long.  
Verplaatsing van het  
mediastinum naar rechts  
en in de 4e week hoogstand  
van het rechter diafragma  
(zie tekst pag. 28).

Röntgenfoto thorax: de eerste week werden geen afwijkingen gekonstateerd. In de tweede week ontwikkelde zich een massieve beschaduwing van de gereïmplanteerde long die in de loop van de volgende weken verdichtte, waarbij het cor en het mediastinum naar de zijde van de gereïmplanteerde long werden verplaatst.

#### *Stenose van de vaatanastomosen:*

Indien de afwijking aan de vaatanastomosen geen volledige afsluiting gaf, traden er weinig of geen klinische symptomen op.

De röntgenfoto's van de thorax vertoonden dan geen of geringe afwijkingen. Een geïsoleerde stenose van de bovenkwabvene kwam viermaal voor en gaf in twee gevallen tijdelijk een lichte sluiering van de bovenkwab. De ernstige stenose van de anastomose van de arteria pulmonalis bij hond Pr 37 gaf op de thoraxfoto een prominierende pulmonaalboog te zien.

#### *Afwijkingen van de bronchusanastomosen:*

vier honden (Pr 23, Pr 25, Pr 35, Pr 39). Algemene toestand: in de eerste tot tweede week na operatie waren de honden in een goede toestand. Hierna begonnen ze te hoesten met opgeven van sputum. Fysische diagnostiek: in de eerste periode waren er geen afwijkingen. Nadat het hoesten was begonnen werd over de gereïmplanteerde long geen ademgeruis meer gehoord. De perkussietoon was hierbij echter nog normaal. Een uitzondering hierop was hond Pr 25, waarbij over de rechter bovenkwab wel een normaal ademgeruis te horen bleef.

Röntgenfoto thorax: de eerste tijd na de operatie was er een normale luchthoudende long. Na het optreden van de klinische symptomen verplaatste het mediastinum zich geleidelijk naar de geopereerde zijde. De thoraxfoto's van hond Pr 23 illustreren dit beeld (fig. 3).

Bij deze hond was een volledige afsluiting van de gereïmplanteerde stambronchus ontstaan. De thoraxfoto's toonden in de eerste vier weken na de operatie het beeld van een geleidelijk optredende atelektase van de gehele gereïmplanteerde rechter long.

In het geval Pr 35, waarbij de afsluiting van de stambronchus niet volledig was, werd er een vlekkerige longtekening gezien en ontbraken de verschijnselen van atelektase. Bij hond Pr 25 kon een selectieve afsluiting van de midden- en onderkwab worden opgemerkt: op de thoraxfoto was de bovenkwab normaal luchthoudend, de midden- en onderkwab waren atelektatisch.

## DISKUSSIE

In de literatuur wordt in het algemeen na longreïmplantaties een hoge mortaliteit beschreven<sup>3, 79, 104, 117</sup>. Alican en Hardy<sup>3, 117</sup> vermelden in een grote serie van 68 honden bij reïmplantatie van een long een mortaliteit van 50%. Deze auteurs geven echter aan dat door grotere ervaring bij de laatste honden in hun serie de mortaliteit aanzienlijk is afgenomen. De mortaliteit in de eigen serie (35%) verschilde weinig met die in de serie van Alican en Hardy (50%). Betreffende de resultaten in de eigen serie kon eveneens worden opgemerkt dat de mortaliteit verminderde naarmate de ervaring toenam.

Door vrijwel alle auteurs wordt als belangrijkste complicatie na een longreïmplantatie de trombose van de veneuze anastomose vermeld. Deze complicatie leidt ook meestal tot de dood van de hond. Wegens de vrees voor nabloedingen wordt door de meeste onderzoekers<sup>14, 70, 86, 91, 99</sup> postoperatief geen tromboseprofylaxe gegeven. Het veelvuldig optreden van trombose op de veneuze vaatnaad bracht

andere onderzoekers<sup>69, 130, 149, 199</sup> ertoe postoperatief wel heparine toe te dienen. Uit de gepubliceerde resultaten van de verschillende onderzoekers is geen juiste konklusie te trekken of en in hoeverre de toediening van heparine het optreden van trombose van de veneuze anastomose heeft doen afnemen aangezien de trombusvorming op de vaatnaad eveneens sterk afhankelijk is van de technische vaardigheid. Bij het eigen onderzoek werd bij de eerste vier honden van de tweede serie postoperatief geen heparine gegeven. Nadat echter bij twee honden een veneuze trombose was opgetreden, werd postoperatief bij de overige honden wel heparine toegediend. Met deze behandeling werd bij 25 honden slechts éénmaal een trombose van de veneuze anastomose gevonden. Ook bij het eigen onderzoek bleek echter dat, naarmate de ervaring toenam, ook de techniek verbeterde. Het is dus niet zeker te zeggen welk aandeel deze twee factoren bij het afnemen van de frekwentie van de vena pulmonalis trombose hebben gehad.

Het is bekend dat bij honden een grote neiging bestaat tot trombusvorming<sup>105</sup>. Barnes<sup>14</sup> beschrijft zelfs trombusvorming op geringe laceraties van de intima die door de atraumatische vaatklem waren veroorzaakt.

In de eigen serie traden tweemaal dodelijke embolieën op, ondanks profylactische heparinetoediening. In één geval was er een trombus op een doorgestoken hechting in het rechter atrium ontstaan, in het andere geval bleek de trombus te zijn uitgegaan van een alleen mikroskopisch waarneembaar defekt van de intima. Aangezien geringe defekten vaak niet te voorkomen zijn, lijkt het zinvol in het postoperatieve beloop heparine te gebruiken. Het gevaar van nabloedingen lijkt hierbij gering. In het eigen onderzoek werd geen enkele maal een nabloeding gezien. Alle onderzoekers geven na reïmplantatie van een long antibiotica om te trachten een pneumonie te voorkomen. De kans op een luchtweginfectie is in de eerste postoperatieve fase waarschijnlijk groot. Dit kan reeds worden veroorzaakt doordat na de operatie in de long meestal nog verspreide atelektasen bestaan, welke door onvoldoende ventilatie en ophoping van bronchussekreet in de eerste dagen nog kunnen toenemen. De onderbreking van de bronchiale circulatie vormt daarbij waarschijnlijk nog een ongunstige faktor. Aangezien de honden na een longreïmplantatie antibiotica krijgen, is het niet uit te maken of na de operatie in de gereïmplanteerde long inderdaad een verhoogde gevoeligheid voor infecties bestaat. Davies<sup>70</sup> heeft bij schapen, die hij twee weken na een longreïmplantatie in de wei liet lopen, nooit longinfecties waargenomen. In het eigen onderzoek werden na het stoppen met de antibiotica geen pneumonieën gezien. Het is dus in ieder geval niet erg waarschijnlijk dat twee weken na operatie in de gereïmplanteerde long nog een sterk verhoogde gevoeligheid voor infecties bestaat.

In het eigen onderzoek is in de eerste postoperatieve fase verder nog aminofylline gegeven om te trachten een vasodilatatie in de gereïmplanteerde long te verkrijgen. Amirana<sup>5</sup> toonde namelijk aan dat direkt na de reïmplantatie de vaatweerstand in de gereïmplanteerde long sterk toenam, waarschijnlijk als gevolg van een vaso-konstriktie. Men mag in dat geval door de direkte werking van het aminofylline op de longarteriolen een goede vasodilatatorische werking verwachten<sup>38, 179</sup>.

Uit het postoperatieve beloop bij de honden zonder komplikaties blijkt dat een longreïmplantatie op zich een weinig belastende ingreep is.

De verschillende komplikaties die in eigen serie voorkwamen gaven klinisch kenmerkende symptomen.

Zo wijst opgeven van bloederig sputum op een *hemorrhagische infarcering* van de long. Deze kan het gevolg zijn van een langdurige *ischemie* tijdens de implantatie of van een *trombose* van de *veneuze anastomose*. In het eerste geval wordt direkt na de operatie bloederig sputum opgegeven, in het andere geval pas



na enkele dagen. Een hemorrhagische infarctering van de long leidt meestal snel tot de dood. Dit was door Swan<sup>206</sup> reeds aangetoond bij honden waar de venae pulmonales van een long werden onderbonden. Na deze ingreep raakten de honden in shock tengevolge van massale bloedophoping en uitreden van vocht in die long. Deze verschijnselen werden in het eigen onderzoek ook gevonden. Bij hond Pl 14 ontstond een trombose van de venae pulmonales; kort na het optreden van de eerste symptomen ontwikkelde zich een shocktoestand. Deze werd behandeld met bloedtransfusies waardoor de toestand zodanig verbeterde dat de hond deze kritieke fase overleefde.

Komt uitsluitend een *trombose* van de *arteriële* anastomose voor dan wordt eveneens bloederig sputum opgegeven, maar hierbij blijft de algemene toestand van de hond goed. Indien, zoals bij hond Pl 22, tevens een trombose van de veneuze anastomose optreedt, wordt geen bloed opgegeven. In deze gevallen treedt niet het akute beeld van een hemorrhagische infarctering van de long op, maar verloopt het proces klaarblijkelijk langzaam, zodat fibrose in de long kan ontstaan (pag. 41). Uit deze bevindingen bij het eigen onderzoek wordt het waarschijnlijk dat de direkte aanleiding tot de dood van de honden met een trombose van de veneuze anastomose gelegen is in het optreden van een shock, die het gevolg is van uitreden van vocht en ophoping van bloed in de gereïmplanteerde long. Hierdoor wordt het ook begrijpelijk dat de algemene toestand bij honden met een afsluiting van de arteriële anastomose goed blijft.

Het klinische beeld bij de honden met een *stenose* van de *bronchus* hangt samen met het geleidelijk ontstaan van de vernauwing waardoor stagnatie van bronchussekreet optreedt. De hond begint hierdoor te hoesten, wat gepaard gaat met opgeven van sputum. Bij volledige afsluiting van de stambronchus ontstaat in een later stadium atelektase van de long; het hoesten verdwijnt dan.

Het fysisch-diagnostische onderzoek geeft minder informatie over de toestand van de gereïmplanteerde long, aangezien nauwkeurig auskulteren vrijwel niet mogelijk is, zodat vaak alleen maar kan worden aangegeven of er wel of geen ademgeruis te horen is.

De röntgenfoto's van de thorax laten een goede differentiatie toe tussen de verschillende afwijkingen. Een *hemorrhagische infarctering* van de long geeft op de thoraxfoto een massieve beschaduwing te zien. Indien dit beeld direct na de operatie aanwezig is, moet de infarctering ook aansluitend aan de implantatie zijn opgetreden en komt hiervoor als oorzaak een te langdurige *ischemie* van de long in aanmerking. Indien de long eerst enkele dagen luchthoudend is geweest, kan de opgetreden infarctering door een *veneuze trombose* worden verklaard. Bij een *trombose* van de *arteriële* anastomose worden deze zelfde symptomen ook gezien. De thoraxfoto's in de daarop volgende weken tonen dan echter een geleidelijke verplaatsing van het mediastinum naar de beschaduwde zijde. Dit wijst er op dat een fibrosering van de long optreedt.

Bij de oorzaken van een sluiting van het longbeeld aan de geopereerde zijde moet ook nog gedacht worden aan ophoping van vocht in de pleura. Dit kan echter met een pleurapunctie worden geverifieerd.

De atelektase van de gereïmplanteerde long, die ontstaat na *afsluiting* van de *bronchus*, treedt in de eerste en tweede week geleidelijk op, nadat de long eerst goed ontplooid is geweest. Het luchthoudende longgedeelte wordt dan kleiner en het mediastinum verplaatst zich naar de zijde van de gereïmplanteerde long.

De afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen geven alleen dan klinische symptomen en afwijkende longbeelden op de thoraxfoto, indien zij een volledige afsluiting geven. De partiële afsluitingen kunnen pas met behulp van een pneumangiografie of bronchografie zichtbaar worden gemaakt (hoofdstuk III).



## hoofdstuk III

### pneumangiografie en bronchografie

In het voorgaande hoofdstuk is aangetoond dat een volledige *obstructie* van de anastomosen, die gepaard gaat met onderbreking van circulatie of ventilatie, in de gereïmplanteerde long ernstige afwijkingen veroorzaakt. Deze afwijkingen kunnen door klinisch onderzoek worden gediagnostiseerd.

Bij een *stenose* van de vaat- en bronchusanastomosen blijven de bloeddoorstroming en de ventilatie, hoewel in verminderde mate, nog mogelijk. De funktiestoornissen die hierbij in de gereïmplanteerde long optreden zijn bij eenvoudig klinisch onderzoek meestal niet op te sporen. De anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen kunnen met behulp van angiografie en bronchografie nader worden onderzocht <sup>70, 79, 171</sup>.

#### METHODEN

Dit onderzoek wordt gedaan onder narcose (pag. 18). De hond ligt hierbij op de rug. Eerst wordt de *angiografie* verricht, waarvoor onder doorlichting een kateter met verschillende zijdelingse openingen via de vena femoralis dextra tot in de arteria pulmonalis wordt opgevoerd. Voor een goede projectie van de rechter longslagadertak, na reïmpantatie van de rechter long, wordt de hond recht op de rug gelegd, zodat het sternum boven de wervelkolom is gelegen. Voor een goede projectie van de linker longslagadertak, na reïmpantatie van de linker long, wordt de hond in een rechter schuine stand gelegd <sup>171</sup>.

Voor de angiografie wordt via de kateter 20 ml Isopaque 60% onder een druk van 5 à 6 atmosferen snel in de arteria pulmonalis gespoten. Met een snelheid

PI<sup>13</sup>

Pr<sup>35</sup>



fig. 4. Pneumangiogrammen (subtraktiefoto's)

PI 13 ontbrekende vulling van de arteria pulmonalis sinistra.

Pr 35 ernstige stenose van de arteria pulmonalis dextra met vertraging van de contrastvulling rechts.

Pr 33 stenose van de arteria pulmonalis dextra met geringe vertraging van de contrastvulling rechts.

PI 28 aanduiding van de plaats van de anastomose in de arteria pulmonalis sinistra zonder vertraging van de contrastvulling links.

Pr<sup>33</sup>

PI<sup>28</sup>



vóór



na



fig. 5  
Subtraktie pneumangiogrammen  
vóór en na operatieve correctie  
van een stenose in de arteria  
pulmonalis dextra bij hond Pr 33.

van drie opnamen per sekonde worden twaalf röntgenfoto's van de kontrastpassage door de longen gemaakt.\*

De in dit proefschrift afgebeelde angiogrammen zijn grotendeels subtraktiefoto's<sup>237</sup> van de oorspronkelijke opnamen. Het grafische effect bij de afgebeelde angiogrammen in figuur 12 werd zonder retouchering uitsluitend door fotografische bewerking van de oorspronkelijke opnamen verkregen<sup>234</sup>.

De *bronchografie* werd bij deze honden steeds aan het einde van het uitgebreide naonderzoek gedaan (zie methode hoofdstuk V). Via de endotracheale kanule van de narcose wordt een ureterkateter Charrière no. 9 onder doorlichting opgevoerd tot in het lumen van de stambronchus. Na inspuiting van het contrast propylidone (Dionosil) wordt een röntgenfoto gemaakt. De hond ligt hierbij op de rug.

## RESULTATEN

Van de 29 honden uit de tweede serie is bij 18 honden angio- en bronchografie verricht. De overige 11 honden waren gesukkumbeerd of opgeofferd. De resultaten van dit onderzoek zijn in tabel 1 samengevoegd (pag. 22).

### *Angiografie*

Op het angiogram kon in alle gevallen de arteriële anastomose goed beoordeeld worden. De vulling van de venen werd op het angiogram slechts een enkele maal duidelijk zichtbaar; de plaats van uitmonding van de venen in het linker atrium werd hierbij echter niet afgebeeld. Een oordeel over de veneuze anastomose kan daardoor niet worden gegeven.

In 12 gevallen werden aan de arteriële anastomose geen afwijkingen gevonden. Het contrast verplaatste zich in deze gevallen even snel door beide longen. Op het angiogram was soms de plaats van de anastomose aan te duiden door een geringe „taillering” van het contrast in de longslagadertak (fig. 4).

Afwijkingen aan de arteriële anastomose werden in zes gevallen (Pl 13, Pr 25, Pr 33, Pr 35, Pr 37, Pr 39) gevonden. De angiogrammen met de verschillende graden van vernauwing, die aan de arteriële anastomose werden waargenomen, worden in figuur 4 getoond.

Eénmaal (Pl 13) bestond er een *volledige afsluiting* van de arteriële anastomose. In twee gevallen (Pr 35, Pr 37) werd er een *ernstige stenose* van de anastomose gezien. De circulatie van het contrast was hierbij ten opzichte van de normale long duidelijk vertraagd (fig. 4).

Bij twee honden (Pr 33, Pr 39) werd een *minder ernstige stenose* van de arteriële anastomose gekonstateerd. In deze gevallen was de circulatie van het contrast in de gereïmplanteerde long maar weinig vertraagd ten opzichte van de normale long (fig. 4).

Bij hond Pr 33 kon de stenose later operatief worden opgeheven; op het angiogram na deze operatie was de stenose niet meer aan te tonen (fig. 5).

Bij hond Pr 25 was de arteriële anastomose zelf niet duidelijk vernauwd. Op het angiogram was echter te zien dat de *bovenkwabsarterie*, die direkt bij de anastomose afging, daar ter plaatse een *stenose* vertoonde (fig. 8).

### *Bronchografie*

Soms was het op de normale overzichtsfoto van de thorax reeds mogelijk het lumen van de stambronchus te beoordelen. In deze gevallen werd geen bronchografie verricht. Indien de hond vroegtijdig bij het naonderzoek sukkumbeerde, werd post mortem nog een bronchografie gedaan.

\* Röntgenapparaat: Schönander A.O.T.

In 14 gevallen konden aan de stambronchus van de gereïmplanteerde long geen afwijkingen worden aangetoond. Bij de afwijkingen die in vier gevallen bij bronchografie werden vastgesteld, kwam tweemaal (Pr 23, Pr 39) een volledige afsluiting en tweemaal (Pr 25, Pr 35) een stenose van de stambronchus voor.

Op het bronchogram van hond Pr 35 (fig. 6) is duidelijk waar te nemen dat de stenose wordt veroorzaakt door een vernauwing van het lumen van de gehele distale bronchusstomp.

Op het bronchogram van hond Pr 25 (fig. 8) is de distale bronchusstomp door een onvoldoende projectie niet te beoordelen. Wel is te zien dat de middenkwabsbronchus is gedilateerd en de onderkwabsbronchus onvoldoende met contrast wordt gevuld. De bovenkwabsbronchus vertoont geen afwijkingen, zodat de stenose distaal van de anastomose moet zijn gelokaliseerd.

## DISKUSSIE

In de literatuur wordt de frekwentie van het vóórkomen van afwijkingen aan de anastomosen na een longreïmpantatie in een grote serie van overlevende honden slechts door één auteur<sup>79</sup> vermeld. Uit deze publikatie van Duvoisin<sup>79</sup> blijkt dat dit aantal zeer groot is. Van de 45 overlevende honden na een *linker* longreïmpantatie waren er in 84% afwijkingen aan de anastomosen van vaten of bronchus. Een bronchusstenose werd in 61% van de gevallen gevonden, de overige afwijkingen betroffen de vasculaire anastomosen.

In de eigen serie van reïmpantaties van de linker of de rechter long kwamen bij de overlevende honden in 39% afwijkingen aan de anastomosen voor. Indien men alleen de honden na reïmpantatie van de *linker* long uit de eigen serie vergelijkt met de serie van Duvoisin, dan is deze verhouding respectievelijk 13% en 84%. Het verschil tussen de frekwenties waarin de afwijkingen in beide series voorkomen, berust voornamelijk op het veelvuldig optreden van bronchusstenosen in de serie van Duvoisin. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk gelegen in de verschillen van de techniek bij de resectie van de stambronchus (pag. 44).

In het eigen onderzoek valt wel het grote verschil op tussen het aantal afwijkingen na reïmpantatie van de rechter long (6 gevallen) en na reïmpantatie van de linker long (1 geval). Dit kan waarschijnlijk worden verklaard doordat de reïmpantatie aan de rechter zijde technisch moeilijker is.

Indien op het pulmonale *angiogram* een vernauwing van de arteriële anastomose te zien was, gaf het verschil in snelheid van de circulatie van het contrast tussen de beide longen slechts een globale indruk van de circulatiebelemmering.

Bij het eigen onderzoek is de veneuze anastomose met behulp van de angiografie, waarbij het contrast in de arteria pulmonalis werd gespoten, niet zichtbaar geworden. Norderström<sup>171</sup> heeft getracht een goede afbeelding van het linker atrium met de venae pulmonales te verkrijgen door het contrast via een punctie in het linker atrium te spuiten. Zelfs met deze methode, waarbij de verdunning van het contrast zo klein mogelijk blijft, was er geen betrouwbare afbeelding van het atrium te verkrijgen.

Davies<sup>70</sup> gaf aan dat bij een veneuze obstructie de arteria pulmonalis en haar vertakkingen duidelijk minder wijd zijn dan in de normale long, als gevolg van een verminderde circulatie.

In het eigen onderzoek kwam geen geval met een stenose van de gehele veneuze anastomose voor.

Bij vier honden (Pl 16, Pl 17, Pr 21, Pr 24) werd bij het postmortale onderzoek wel een ernstige vernauwing van de bovenkwabsvenen gevonden, maar hierbij waren er geen afwijkingen op het angiogram aan te tonen. De bovenkwabsarterie vulde



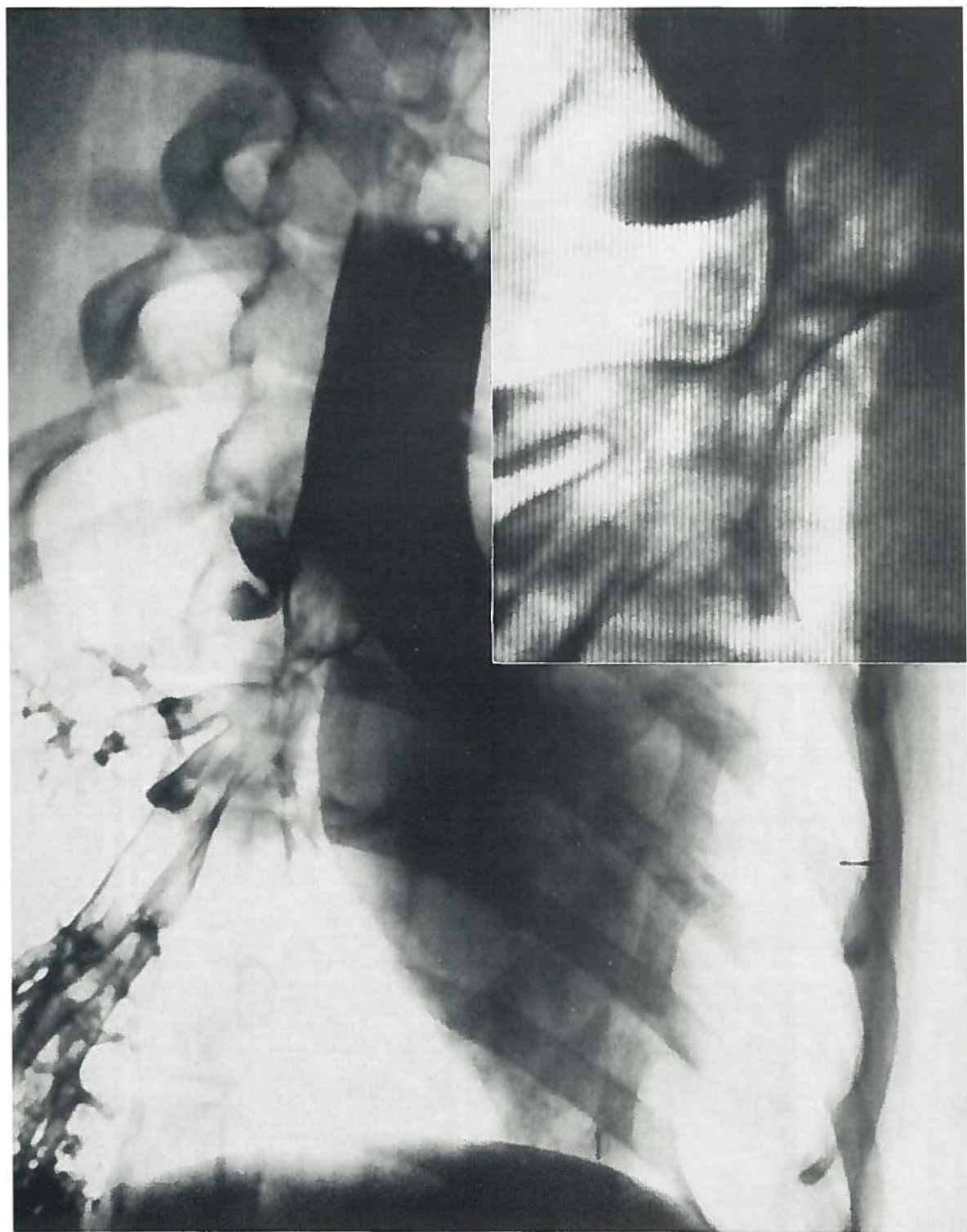


fig. 6 Stenose van de distale bronchusstomp (Inzet) na reïmplantatie van de rechter long bij hond Pr 35 (zie tekst pag. 36).

zich in deze gevallen normaal met contrast; de venae pulmonales waren onvoldoende te beoordelen.

Bij de *bronchografie* bleek dat behalve een afsluiting van de bronchusanastomose ook een bronchusstenose kon worden aangetoond in de vorm van een vernauwing van het lumen van de gehele distale bronchusstomp. Dit is van belang, aangezien etiologisch deze vorm moet worden onderscheiden van een stenose die optreedt ter plaatse van de anastomose (pag. 43). Bij de bronchografie moet daarom getracht worden ook steeds een goede afbeelding van de distale bronchusstomp te verkrijgen. In het eigen onderzoek werd er niet naar gestreefd bij bronchografie de kleinere bronchi zichtbaar te maken. Johnson <sup>132</sup> en Haglin <sup>104</sup> vermelden echter dat bij honden na een longreïmpantatie op het bronchogram verwijdingen van de kleinere bronchi zijn gezien. Bij het histologische onderzoek <sup>104</sup> konden echter geen duidelijke bronchiëktasieën worden vastgesteld. Waarschijnlijk is er hierbij alleen sprake van een dilatatie.



# hoofdstuk IV

## postmortaal onderzoek van de gereïmplanteerde long

### Literatuuroverzicht

Barnes <sup>14</sup> beschreef het makroskopische en het mikroskopische beeld van de long bij honden in de eerste twee weken na een ongecompliceerde reïmpplantatie. Hiervoor werden elf dieren volgens een vast tijdschema tussen de derde en de veertiende dag na operatie opgeofferd. De eerste dagen na de operatie ziet de gereïmplanteerde long er vitaal en rose uit met hier en daar atelektatische gebieden. In deze periode zijn de longranden stomp, wat wijst op zwelling van het longweefsel. Tot de zesde dag voelt de gereïmplanteerde long zwaarder en vaster aan dan de normale. Na de zesde dag is het uiterlijke beeld geheel normaal geworden met een glinsterend pleura-oppervlak, scherpe longranden en een goede kollaps bij openen van de thorax. Wel bestaan er dan nog vlekkerige atelektatische gebieden, die pas in de loop van enkele weken verdwijnen. Ook mikroskopisch worden er in de eerste dagen na de reïmpplantatie atelektatische gebieden gevonden met plaatselijk intra-alveolair oedeem. Enkele dagen later zijn deze afwijkingen verdwenen. Bij mikroskopisch onderzoek wordt met uitzondering van enkele bronchopneumonische haarden het longparenchym normaal bevonden.

Door de meeste andere onderzoekers <sup>24, 92, 138, 167, 175</sup> werden, ook na langere tijd, geen histologische afwijkingen in de gereïmplanteerde longen waargenomen. Slechts incidenteel werden afwijkingen vermeld.

Slim <sup>199</sup> vond bij drie honden 33 tot 60 dagen na een longreïmpplantatie focale verdikking en fibrose van de alveolaire septa. Voor deze afwijkingen werd geen nadere verklaring gegeven. Door Blumenstock <sup>24</sup> werd bij één hond vijf maanden na een longreïmpplantatie een duidelijke hypertrofie van het gladde spierweefsel waargenomen, waarvoor eveneens geen verklaring werd gegeven.

In de gereïmplanteerde long is verder ook gezocht naar tekenen van *herstel* van de doorgesneden en niet gehechte kleinere hilusstructuren als *lymfebanen*, *bronchiale vaten* en *zenuwvezels*.

Hardy <sup>147</sup> deed een onderzoek naar de regeneratie van de *lymfebanen* door bij honden met een gereïmplanteerde long op verschillende dagen na de operatie de afvloed van kleurstof via de lymfebanen na te gaan. Hij gebruikte hiervoor "Direct Sky Blue" dat hij bij open thorax in het longparenchym spoot. Hij observeerde hierna hoe deze kleurstof zich door het lymfesysteem verspreidde. De eerste dag na de operatie stagneerde de kleurstof abrupt ter hoogte van de anastomose. Ook vierentwintig uur later werd er in de hilusklieren geen kleurstof gevonden. Zeven tot twaalf dagen na de operatie waren er met deze methode enkele gekleurde lymfebanen tot over de anastomoselijijn te vervolgen. Op het einde van de tweede tot derde week was dit aantal duidelijk vermeerderd. Hardy merkte bovendien op dat de zwelling van de long, die de eerste dagen na de operatie bestond, afnam naarmate de regeneratie van de lymfebanen toenam.

Nigro <sup>167</sup> beschreef dat geruime tijd na de operatie de lymfevaten in de gereïmplanteerde long histologisch duidelijk waren gedilateerd. Dit zou erop kunnen wijzen dat ondanks regeneratie toch een zekere insufficiëntie van de lymfecirculatie blijft bestaan.

Over de mogelijkheid tot herstel van de *bronchiale circulatie* na een longreïmpantatie was tot voor kort vrijwel niets bekend.

Nigro <sup>167</sup> vond bij histologisch onderzoek van een gereïmplanteerde long, enkele maanden na operatie, sklerosering van de bronchiale vaten. Recent werden echter door Marshall <sup>156</sup> bij de anastomose normale bronchiale vaten waargenomen. Zekerheid over het herstel van de bronchiale circulatie is echter pas verkregen door het onderzoek van Stone <sup>205</sup>. Hij doorsneed bij 20 honden de rechter stambronchus en verder alle hilusstructuren uitgezonderd de arteria pulmonalis en de venae pulmonales. Bij zeven honden werd vóór de operatie en na de zesde postoperatieve week een selektief arteriogram van de bronchiale vaten gemaakt. In al deze zeven gevallen was na zes weken de bronchiale circulatie hersteld en even goed ontwikkeld als vóór de operatie. Bij twaalf honden werd postmortaal de rechter bronchiale arterie met latex opgespoten. Acht honden, die vier weken of later na de operatie waren opgeofferd, vertoonden regeneratie van de bronchiale circulatie. Vier honden, die eerder waren opgeofferd, vertoonden géén herstel. Uit dit onderzoek is overtuigend bewezen dat de bronchiale circulatie binnen vier weken na een longreïmpantatie is hersteld. Men moet dus aannemen dat zich hierbij dan nieuwe vaatverbindingen vormen.

Door Portin <sup>175</sup> is bij histologisch onderzoek van een long 35 maanden na reïmpantatie regeneratie van *zenuwvezels* aangetoond. Hij kon hierbij distaal van de anastomosen van de arteria pulmonalis en bronchus tot aan de kleinste bronchi toe geregenereerde zenuwvezels waarnemen. Waarschijnlijk waren dit preganglionaire vezels. Ganglioncellen werden in de gereïmplanteerde long niet gezien. Ondanks deze morfologische regeneratie van zenuwvezels leek er geen functioneel herstel te zijn. De Hering-Breuer reflex kon bij deze hond in de gereïmplanteerde long niet worden opgewekt. Ook andere onderzoekers konden tot ongeveer drie jaar na een reïmpantatie geen herstel van deze reflex waarnemen. Door Marshall <sup>156</sup> werd echter bij een hond  $3\frac{3}{4}$  jaar na reïmpantatie van een long de Hering-Breuer reflex voor de eerste maal weer aangetoond. Bij het histologisch onderzoek kon hij eveneens regeneratie van zenuwvezels over de anastomoselijijn waarnemen, maar ook hier werden geen ganglioncellen in de gereïmplanteerde long gezien.

Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat in de gevallen waarbij geen complicaties na de reïmpantatie zijn opgetreden het longweefsel althans morfologisch meestal geen afwijkingen vertoont. De afwijkingen die in een long na reïmpantatie zijn beschreven, blijken voornamelijk het gevolg te zijn van de structurele defekten die aan de vaat- en bronchusanastomosen waren opgetreden.

Het ligt hierbij voor de hand op de eerste plaats te denken aan een onvoldoende techniek, maar ook andere oorzaken kunnen nog een rol spelen. Zo hebben Huggins<sup>139</sup> en Duvoisin<sup>79</sup> erop gewezen dat afwijkingen aan de distale bronchus-stomp wellicht veroorzaakt worden door de onderbreking van de bronchiale circulatie en onvoldoende revascularisatie vanuit de pulmonale circulatie. Een verder onderzoek over de mogelijke oorzaken van de afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen na een longreïmplantatie is uit de literatuur niet bekend. Bij het eigen postmortale onderzoek zal nu nagegaan worden in hoeverre de afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen door een onvoldoende operatietechniek kunnen worden verklaard.

## Eigen onderzoek

De afwijkingen die bij het postmortale onderzoek van de tweede serie honden aan de anastomosen werden vastgesteld zijn in tabel 1 vermeld.

De afwijkingen die bij de 10 honden uit de eerste serie werden gevonden komen hieronder eveneens ter sprake.

## RESULTATEN

### *Afwijkingen aan de veneuze anastomose*

Een afsluiting van de venae pulmonales waarbij de gereïmplanteerde long hemorrhagisch was geïnfarceerd werd in twee gevallen (Pl 12, Pl 14) gevonden. De long was donker gekleurd en voelde zwaar en vast aan. Bij het mikroskopisch onderzoek viel het op dat in tegenstelling tot het geïnfarceerde longweefsel, de bronchi vrijwel intact waren gebleven. In het geïnfarceerde gebied bestond een geringe leukocytaire reactie.

In drie gevallen (Pl 1, Pl 2, Pl 11) werd een hemorrhagische infarctering van de gereïmplanteerde long gevonden waarbij de vaatanastomosen open waren. Makroskopisch verschilden de long in niets van het bovenbeschreven beeld bij de venae pulmonales trombose. Mikroskopisch bestonden er echter wel enige kenmerkende verschillen. De bronchi waren in deze gevallen evenals het omgevende longweefsel duidelijk nekrotisch. In het geïnfarceerde gebied werd een sterke leukocytaire reactie waargenomen, hetgeen erop wijst dat het versterf vroeg en waarschijnlijk al tijdens de operatie was begonnen. De ischemische periode tijdens de implantatie van de long had in deze drie gevallen respectievelijk 3 uur, 2 uur 45 minuten en 2 uur 10 minuten geduurd.

Een ernstige vernauwing van de bovenkwabsvenen werd in vier gevallen (Pl 16, Pl 17, Pr 21, Pl 24) aangetoond. De long vertoonde hierbij verder geen afwijkingen. In de bovengenoemde gevallen werd bij mikroskopisch onderzoek van de veneuze vaatnaad vastgesteld dat de trombusvorming uitging van intimadefecten. Er werden hierbij losliggende hechtingen in het lumen gezien.

### *Afwijkingen aan de arteriële anastomose*

De arteria pulmonalis werd in twee gevallen (Pl 13, Pl 22) door trombusvorming op de plaats van de anastomose volledig afgesloten.

De gereïmplanteerde long was in het geval Pl 13 fibrotisch. Bij Pl 22 bestond tevens een trombose van de veneuze anastomose. Deze long was geïnfarceerd, de bronchi waren nekrotisch.

Bij mikroskopisch onderzoek van de vaatwand werden aan de basis van de trombus defecten van de intima en de media gevonden, waarbij ook hechtingen in het lumen lagen.

Een stenose van de arteriële anastomose werd in drie gevallen (Pr 35, Pr 37, Pr 39) aangetoond. Er bestond hierbij een concentrische vernauwing van fibreus weefsel rond de anastomose. Makroskopisch leek de intima gaaf. Mikroskopisch bestond er een sterke adventitiële fibrose. Intraluminaal werd ook granulatieweefsel gezien, dat uitging van defekten in de arteriewand met hechtingen tot in het vaatlumen.

#### *Afwijkingen aan de bronchus*

Deze kwamen bij vijf honden voor. Tweemaal (Pl 5, Pr 39) werd het lumen door granulatieweefsel op de plaats van de anastomose afgesloten. In drie gevallen (Pr 23, Pr 25, Pr 35) werd de stenose veroorzaakt door fibrose van de bronchuswand distaal van de anastomose.

Deze twee vormen van bronchusafwijkingen zullen afzonderlijk worden besproken. *Stenose op de plaats van de bronchus anastomose:* In beide gevallen (Pl 5, Pr 39) was het lumen afgesloten door granulatieweefsel waarin hechtingen van de bronchusanastomose werden gevonden. Aan de buitenzijde van de bronchus was de anastomose zonder afwijkingen genezen. De granulatievorming met de uitstoting van de hechtingen naar het lumen van de bronchus wijzen erop dat in deze gevallen bij de anastomosering het bronchusslijmvlies waarschijnlijk onvoldoende was geadapteerd.

*Stenose van de distale bronchusstomp door fibrose van de bronchuswand:* In één geval (Pr 23) was het lumen van de proximale bronchusstomp ter plaatse van de anastomose volledig door slijmvlies afgesloten. Distaal van de anastomose was er van de stambronchus nog slechts een fibreuze massa over met resten van kraakbeenringen. Bij de kwabsbronchi werd weer een lumen gevonden waarin zeer taai mucusus sekreet zat. De long was atelektatisch.

Bij de tweede hond (Pr 25) was de anastomose van de stambronchus open. De wand van de bovenkwabsbronchus was normaal; de midden- en onderkwabsbronchi waren fibrotisch en vertoonden een sterk vernauwd lumen. De kwabsbronchi distaal van de stenose waren gedilateerd en bevatten eveneens zeer taai mucusus sekreet. De bovenkwab was normaal luchthoudend, de midden- en onderkwab waren echter atelektatisch. Het bronchogram (fig. 8) dat bij deze hond werd gemaakt geeft een beeld van deze bevindingen.

Bij de derde hond (Pr 35) bestond er een fibrose van de gehele distale bronchusstomp met een sterke vernauwing van het lumen die zich tot in de kwabsbronchi voortzette. De diameter van het lumen bedroeg voor de bovenkwabsbronchus 5 mm, voor de middenkwab 3 mm en voor de onderkwab 2 mm.

Deze beschrijving wordt geïllustreerd met het bronchogram van deze hond (fig. 6).

#### DISKUSSIE

Trombose van de *veneuze* anastomose veroorzaakte een hemorrhagische infarctering van de long. Swan<sup>206</sup> toonde aan dat bij een normale long onderbinding van longvenen eveneens een hemorrhagische infarctering tot gevolg had.

Bij onderbinding van kwabsvenen bleef de kwab vitaal, waarschijnlijk door kollaterale circulatie via de bronchiale vaten.

Davies<sup>70</sup> vermeldde één geval van volledig afgesloten venen van de bovenkwab na een longreïmplantatie, waarbij het longweefsel ook vitaal was gebleven. Van dit geval is niet vermeld of er herstel van de bronchiale vaten was opgetreden. Andere kollaterale verbindingen zijn soms nog mogelijk via anastomosen tussen de longkwabben onderling of eventueel door transpleuraal ingegroeide vaten<sup>209</sup>. Hetzelfde makroskopische beeld van een hemorrhagische infarctering van de gereïmplanteerde long werd ook gezien in enkele gevallen waarbij geen afwijkingen aan de vaatanastomosen bestonden. Het mikroskopische beeld met de sterke

leukocytaire reactie in deze longen wijst echter op een vroegtijdig ontstaan van de infarctering, mogelijk reeds tijdens de operatie. Blumenstock<sup>24</sup> heeft aangegeven dat de long normothermisch een ongeveer twee uur durende ischemie verdraagt. Deze tijdslimiet werd alleen in deze drie gevallen overschreden. Het is dus aannemelijk dat de hemorrhagische infarctering hierbij verklaard wordt door een te langdurige ischemie tijdens de implantatie van de long.

Trombose van de *arteriële* anastomose veroorzaakte een fibrose van de long. Dit wijst erop dat het versterf van longweefsel geleidelijk heeft plaats gevonden waardoor organisatie mogelijk is. Het klinisch beeld bij deze honden (pag. 27) verliep ook niet acuut zoals in de bovengenoemde gevallen met een hemorrhagische infarctering van de long. Afsluiting van een tak van de arteria pulmonalis leidt onder normale omstandigheden echter niet tot versterf van die long doordat de bronchiale circulatie de voeding van het longweefsel kan blijven verzorgen. Na reïmpantatie van de long is de bronchiale circulatie uitgeschakeld zodat het begrijpelijk is dat in deze gevallen na afsluiting van de pulmonale circulatie wel versterf van longweefsel optreedt.

De mikroskopische bevindingen bij de afwijkingen zowel van de *veneuze* als van de *arteriële vaatnaden* wijzen erop dat in die gevallen geen goede intima approximatie was verkregen, met als gevolg trombusvorming. Deze onvolkomen vaattechniek is door specifieke moeilijkheden bij de anastomoserende te verklaren. Bij het anastomoseren van het linker atrium is een goede everterende vaatnaad soms moeilijk te leggen. Dit wordt veroorzaakt doordat de rand van de linker atriumwand smal is en op sommige plaatsen ook dik. Deze beide factoren bemoeilijken bij het hechten het everteren van de naad, vooral in de bovenste hoek van het linker atrium. Mogelijk vormt dit de verklaring voor de afzonderlijke stenose die bij de bovenkwabsvenen optrad.

Deze beide moeilijkheden doen zich niet voor bij het anastomoseren van de arteria pulmonalis, waardoor het wellicht mede te verklaren is dat de trombose van de arteriële anastomose minder frekwent voorkwam. De vaatnaad van de arteria pulmonalis is echter wel zeer fragiel zodat bij het hechten kleine defekten in de wand kunnen ontstaan. Bij het mikroskopische onderzoek werden dergelijke defekten, die zowel de media als de intima betroffen, waargenomen. In deze gevallen was ook een trombose van de arteriële vaatnaad opgetreden.

De konstrictische vernauwing van de arteria pulmonalis bleek voornamelijk veroorzaakt te worden door fibreus weefsel rond de anastomose dat uitging van het adventitiële weefsel. Het is waarschijnlijk dat de vernauwing van het lumen hierbij, als gevolg van een onvolkomen vaattechniek, primair is geweest. De doorlopende vaatnaad die wordt toegepast bleek vaak na beëindiging van de anastomose het lumen wat te hebben vernauwd. Indien bij een zo ontstane vernauwing van het lumen fibrose van het adventitiële weefsel optreedt kan men zich voorstellen dat hierdoor de vernauwing van de anastomose verder toeneemt. Voor deze zienswijze pleit dat een stenose van de arteriële anastomose uitsluitend aan de rechter zijde werd gezien, aan welke kant de vaatnaad moeilijker is te leggen (zie operatietechniek).

De bovengenoemde bevindingen bij het postmortale onderzoek van de vaatnaden maken het waarschijnlijk dat al deze afwijkingen veroorzaakt zijn door technische onvolkomenheden. Het lijkt mogelijk door perfektioneren van de techniek deze fouten te voorkomen.

De stenose van de *bronchusanastomose* was in de eigen gevallen waarschijnlijk door onvoldoende adaptatie van het bronchusslijmvlies veroorzaakt.

Kiriluk<sup>25</sup> heeft namelijk bij bronchoskopie kunnen waarnemen dat onvoldoende adaptatie van mucosa tegen mucosa bij anastomoserende van de bronchus aanleiding geeft tot intraluminaire granulatievorming, waardoor stenosering van het lumen

optrad [pag. 16]. Door bij anastomosering van de stambronchus nauwkeurig het slijmvlies te adapteren kan deze afwijking waarschijnlijk worden voorkomen<sup>135</sup>. Afwijkingen door nekrose van de *distale bronchusstomp* na reïmplantatie van de long werden reeds door Huggins<sup>129</sup> en Duvoisin<sup>79</sup> beschreven.

Huggins<sup>129</sup> reïmplanteerde bij honden de linker onderkwab na resectie van bovenkwab en lingula. Hierdoor werd een lange distale bronchusstomp verkregen, die het anastomosereren vergemakkelijkte. Bij deze techniek trad echter veelvuldig een bronchuslekkage op, als gevolg van nekrose van de distale bronchusstomp. Toen hij ertoe overging de onderkwabsbronchus tot enkele millimeters voor zijn vertakkingen te reseceren, kwam deze complicatie niet meer voor. Huggins trok hieruit de konklusie dat revascularisatie van de distale bronchusstomp vanuit de pulmonale circulatie alleen maar mogelijk is indien de bronchusstomp kort wordt geresecteerd.

Ook Duvoisin<sup>79</sup> vermeldt bij zijn serie longreïmplantaties dat de bronchusstenose niet gelokaliseerd was op de plaats van de anastomose maar distaal ervan. Hij gaf aan dat deze vorm van stenose voornamelijk optrad indien de stambronchus dicht bij de carina was afgesneden. Hij veronderstelde eveneens dat in deze gevallen de lange distale bronchusstomp door onderbreking van de bronchiale circulatie onvoldoende gevasculariseerd kon worden, waardoor nekrose en fibrose optraden. Hoewel beide auteurs het optreden van nekrose en fibrose van de distale bronchusstomp in verband brachten met de opheffen bronchiale circulatie, werd door hen niet aangegeven op welke wijze revascularisatie vanuit de pulmonale circulatie mogelijk is.

Bekend is dat de bronchiale arteriën de bronchus met zijn vertakkingen tot de bronchioli respiratorii begeleiden waar ze hun identiteit verliezen<sup>139</sup>. De veneuze afvloed van de stambronchus en de bronchi van de eerste orde verloopt via de mediastinale venen, die uitmonden in de venae azygos en hemiazygos<sup>85, 144</sup>. De bronchiale circulatie heeft in de longen verder een veneuze afvloed die in open verbinding staat met de pulmonale venen<sup>144</sup>.

Bovendien is door Marchand<sup>153</sup> aangetoond dat van de venenplexus rond de bronchioli ook nog een aparte bronchiale vene komt die in het linker atrium uitmondt. Verder blijkt van deze venenplexus ook afvloed mogelijk te zijn via de venae azygos en hemiazygos naar het rechter atrium<sup>209</sup>. Buiten deze veneuze anastomosen tussen bronchiale en pulmonale circulatie bestaan ook nog arteriële anastomosen waardoor onder pathologische omstandigheden een uitgebreide kollaterale circulatie tussen de beide systemen mogelijk is<sup>144, 153</sup>.

Matthes<sup>157</sup> toonde aan dat bij onderbinding van de bronchiale arteriën en resectie van de stambronchus met aansluitende anastomosering, de voeding van de distale bronchusstomp vanuit de pulmonale circulatie werd verzorgd. Bij deze honden, die 8 tot 14 dagen na de operatie werden opgeofferd, werd de arteria pulmonalis met Oostindische inkt opgespoten. Indien dit met een druk gelijk aan die in de arteria pulmonalis werd gedaan, vulden de bronchiale vaten in de wand van de stambronchus aan de geopereerde zijde zich retrograad, terwijl dit aan de normale zijde niet het geval was. Indien de druk bij opspuiten vele malen werd verhoogd, bleken ook de vaten van de stambronchus aan de normale zijde zich vanuit de pulmonale circulatie te kunnen vullen. Matthes konkludeerde uit deze resultaten dat een retrograde bloedstroom in de bronchiale circulatie wordt verzorgd via anastomosen van arteria bronchialis met arteria pulmonalis. Hij neemt hierbij aan dat deze precapillaire anastomosen pas funktioneren indien een belangrijk drukverval tussen beide systemen optreedt.

Ellis<sup>85</sup> heeft bij de hond aangetoond dat onderbreking van de circulatie in de rechter arteria bronchialis superior, door middel van vinylcetaat, nekrose van de stambronchus en van de eerste millimeters van de kwabsbronchi veroorzaakte. De



long en de intrapulmonaal verlopende bronchi bleven vitaal. Door de inspuiting van vinylacetaat wordt de circulatie van de gehele arterie tot in de kleinste vertakkingen geblokkeerd. Voeding van de stambronchus via een kollaterale circulatie is in deze gevallen niet mogelijk. Ook uit deze proeven valt dus op te maken dat revascularisatie van de distale bronchusstomp moet verlopen via anastomosen met de pulmonale circulatie en retrograde bloedstroom in de bronchiale circulatie. De recente onderzoeken van Stone<sup>205</sup> over de onderbreking en de regeneratie van de bronchiale circulatie geven een verder inzicht in de gevolgen die de veranderde circulatie voor de distale bronchusstomp heeft. Bij honden werd een resectie van de hilus van de rechter long verricht, waarbij alleen de arteria pulmonalis en de venae pulmonales intact waren gelaten. De stambronchus werd juist proximaal voor de uitmonding van de bovenkwabsbronchus gekleefd. De aansluitende anastomosering van de stambronchus geschiedde met een doorlopende naad. In het postoperatieve beloop werd regelmatig bronchoskopie verricht, waarbij duidelijke tekenen van een gestoorde circulatie in het bronchusslijmvlies distaal van de anastomoselij n werden waargenomen. De afwijkingen werden gekarakteriseerd door oedeem, cyanose en retentie van bronchussekreet. Ongeveer zes weken na de operatie waren deze afwijkingen van het bronchusslijmvlies van de distale bronchusstomp bij 17 van de 20 honden verdwenen. Bij één hond trad een ernstige stenose ter plaatse van de bronchusanastomose op en bij twee honden bestond er een bronchusfistel als gevolg van nekrose van de distale bronchusstomp. Stone toonde door middel van selectieve arteriografie en postmortaal opspuiten van de bronchiale vaten met latex aan, dat binnen vier weken regeneratie van de bronchiale circulatie optrad. Uit dit onderzoek zou blijken dat de circulatie in de distale bronchusstomp na onderbreking van de bronchiale circulatie ernstig gestoord is en zich pas weer herstelt nadat regeneratie van de bronchiale circulatie is opgetreden. In verband met de genese van de bronchusstenose na reïmplantatie van de long, veroorzaakt door fibrose van de distale bronchusstomp, kan men op grond van de hierboven gerefereerde literatuur het volgende opmerken.

Na reïmplantatie van een long is een retrograde bloedvoorziening van de distale bronchusstomp via uitgebreide anastomosen met de pulmonale circulatie mogelijk. Deze retrograde bloedstroom blijkt te kort te schieten indien de distale bronchusstomp te lang is. Bij doorsnijding van de stambronchus zal de bronchusstomp dus zo kort mogelijk genomen moeten worden. Echter zelfs bij een korte distale bronchusstomp is de revascularisatie insufficiënt en kan in enkele gevallen aanleiding geven tot het ontstaan van plaatselijke nekrose van de bronchuswand. Wellicht speelt hierbij ook een rol dat de bronchuswand door gedesatureerd pulmonaal bloed in plaats van door geoxygeneerd bronchiaal bloed wordt verzorgd, wat vooral van belang kan zijn voor de wondgenezing en bij lokale infecties.

Alle bovengenoemde onderzoeken over de bronchiale circulatie bij de hond werden bij de rechter long verricht. Of de door Stone opgemerkte insufficiënte revascularisatie van de distale bronchusstomp ook voor de linker zijde geldt, is niet te zeggen. In het eigen experiment werd alleen rechts stenosering van de distale bronchusstomp gevonden. Dit zou erop kunnen wijzen dat de revascularisatie van de linker stambronchus beter gewaarborgd is dan van de rechter.

Hoewel de nekrose van de distale bronchusstomp dus niet alleen bepaald wordt door een onvolkomen operatietechniek, dient in dit verband te worden opgemerkt dat het plaatsen van een klem op de distale bronchusstomp, zoals in het eigen experiment werd gedaan (zie operatietechniek), gezien het belang van de retrograde circulatie voor de bronchusstomp, vermeden moet worden, ten einde de vaten van de bronchuswand zo min mogelijk te laederen<sup>19</sup>.





# het experimenteel-chirurgische onderzoek

## Samenvatting en konklusies

Het experimenteel-chirurgische gedeelte van dit onderzoek laat voor de behandeling van de eerste probleemstelling van dit proefschrift de volgende konklusies toe.

De beschreven operatietechniek geeft, bij voldoende technische vaardigheid, een lage mortaliteit en morbiditeit. De reïmpplantatie van de long kan worden uitgevoerd binnen het tijdsbestek waarin nog geen ischemische beschadiging van het longweefsel optreedt. Longtransplantaties zijn daarom ook zonder toepassing van preservatiemethoden mogelijk. Wel moet intravasale bloedstolling in de te implanteren long worden voorkomen door uitspoelen van het donororgaan of heparinisatie van de donor.

Het is vooral bij honden gewenst, door profylaktische toediening van heparine in het postoperatieve beloop, de kans op trombosevorming op de vaatnaad te verminderen. Dit is van belang aangezien er bij honden een hypercoagulabiliteit bestaat en er gemakkelijk trombusvorming optreedt op geringe intimalaesies, die moeilijk voorkomen kunnen worden. Met toediening van antibiotica in de eerste twee postoperatieve weken kan het optreden van pneumonieën worden voorkomen. De verschillende complicaties die na een longreïmpplantatie kunnen optreden zijn op grond van het klinische beeld, de fysische diagnostiek en de röntgenfoto's van de thorax vast te stellen en te differentiëren. De meeste complicaties die na operatie optreden, zijn het gevolg van afsluitingen van de anastomosen.

Na reïmpplantatie van de rechter long werden bij zes honden structurele afwijkingen gevonden, na reïmpplantatie links slechts bij één hond. Bij vernauwing van de vaat- en bronchusanastomosen treden bij bovengenoemd onderzoek in de meeste gevallen geen afwijkende symptomen op. Deze structurele defekten kunnen, wat de arteriële en de bronchusanastomose betreft, wél door middel van angio- en bronchografie worden aangetoond; de afwijkingen aan de veneuze anastomosen onttrekken zich hierbij aan de diagnostiek.

De bevindingen bij het postmortale onderzoek van de vaat- en bronchusanastomosen wijzen erop dat de meeste afwijkingen door een onvolkomen operatietechniek waren veroorzaakt. Het ligt in de lijn van de verwachting dat deze afwijkingen door een geperfekteerde operatietechniek te voorkomen zijn. Ook is gebleken dat na de onderbreking van de bronchiale circulatie de voeding van de distale bronchusstomp gevaar loopt. De kans op een onvoldoende revascularisatie vanuit de pulmonale circulatie kan worden verminderd door de distale bronchusstomp zo kort mogelijk te nemen en de wanden niet te laederen door gebruik van klemmen. Het is echter nog niet zeker dat hiermee in alle gevallen een nekrose van de distale bronchusstomp is te voorkomen.



# **tweede deel**

**het longfysiologische onderzoek**



# hoofdstuk V

## funktie van de gereïmplanteerde long

### Inleiding

In dit hoofdstuk zal de *funktie* van de gereïmplanteerde longen worden onderzocht. Om dit na te gaan dienen stoornissen die het gevolg zijn van het operatietrauma te worden uitgesloten.

Na beschrijving van het onderzoekschema, de apparatuur en de methoden wordt in het *eerste gedeelte* de funktie nagegaan van die gereïmplanteerde longen waarbij *geen* afwijkingen aan de vaat- of bronchusanastomosen werden gevonden.

In het *tweede gedeelte* worden de resultaten bestudeerd van het onderzoek van de gereïmplanteerde longen waarbij *wel* structurele afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen werden vastgesteld.

Funktiestoornissen na een reïmpantatie zonder aantoonbare anatomische afwijkingen kunnen dan worden toegeschreven aan parenchymafwijkingen.

Wanneer er verschillen gevonden worden in de resultaten van de twee groepen, kán dit het gevolg zijn van de bij pneumangiografie en bronchografie vastgestelde mechanische afwijkingen.

Om de funktiestoornissen die het gevolg zijn van het direkte operatietrauma te kunnen uitsluiten, werd in de literatuur nagegaan tot welke periode nog reversibele veranderingen in de funktie van de gereïmplanteerde long optraden. Borrie <sup>37</sup> vond bij bronchospirometrisch onderzoek vóór en direkt na operatie geen veranderingen in de rechts-linksverhouding van de zuurstofopneming.



De eerste dagen na de operatie werd door Duvoisin<sup>79</sup> echter wel een sterke vermindering van de zuurstofopneming in de gereïmplanteerde long vastgesteld, welke zich binnen twee tot vier weken herstelde<sup>79, 117</sup>. Deze reversibele afwijkingen in de zuurstofopneming worden in verband gebracht met diffusiestoornissen of verminderde bloeddorstrooming in de gereïmplanteerde long als direct gevolg van de operatie<sup>173, 185</sup>. Reemtsma<sup>185</sup> neemt aan dat er afwijkingen in de alveolocapillaire membraan bestaan. Hardy<sup>117</sup> verklaart de verminderde zuurstofopneming door het ontstaan van longoedeem, waarvoor als mogelijke oorzaak de doorsnijding van de nervus vagus wordt genoemd. Bovendien toonde hij aan dat de herstelfase van de zuurstofopneming in de tweede en derde week samenvalt met de periode waarin de lymfebanen regenereren, zodat waarschijnlijk de lymfestuwing hierbij een rol speelt. Stone<sup>205</sup> daarentegen interpreteerde de reversibele veranderingen in de zuurstofopneming als een gevolg van onderbreking en herstel van de bronchiale circulatie.

De veranderingen in long"compliance" en aktiviteit van de oppervlaktespanning verlagende stof in het alveolengrensvlak van de gereïmplanteerde long werden door verschillende onderzoekers bestudeerd. Direkt na de reïmpantatie vond Amirana<sup>5</sup> een sterke vermindering van de long"compliance" en tekenen van een verminderde surfactant-aktiviteit. Een week na de operatie zag Waldhausen<sup>217</sup> hierin geen afwijkingen. Andere auteurs<sup>101, 168, 199</sup> stelden echter een blijvende vermindering van de "compliance" vast. Nigro<sup>168</sup> noemde hierbij als oorzaak de thoracotomie, terwijl Slim<sup>199</sup> in de door hem waargenomen verdikking van de alveolaire septa een verklaring zag voor de veranderde elasticiteit in de long.

Weinig is nog bekend over de veranderingen in de vaatweerstand die na een longreïmpantatie optreden. Amirana<sup>5</sup> vond direkt na de implantatie van de long een sterk verhoogde vaatweerstand. Een onderzoek naar het verdere beloop in de postoperatieve fase is uit de literatuur niet bekend.

Hoewel met deze waarnemingen nog geen zeker beeld is verkregen over het beloop van de longfunctie in de eerste postoperatieve periode, mag men wel aannemen dat na vier weken een min of meer stabiele toestand is ontstaan<sup>54, 117, 143, 173, 205</sup>.

Het eigen naonderzoek werd daarom verricht na de vierde postoperatieve week.

#### VERRICHTTE ONDERZOEKINGEN

Om een indruk te krijgen van de functie in de gereïmplanteerde long werden bepaald:

- 1 de zuurstofopneming en de ventilatie door middel van bronchospirimetrie, aan de geopereerde en aan de niet geopereerde zijde.
- 2 de arteriële bloedgaswaarden bij kamerlucht- en zuurstofademen.
- 3 de totale zuurstofopneming, de totale ventilatie en de druk in de arteria pulmonalis tijdens afsluiting van de kontralaterale longtak met een intravasale ballonkateter.
- 4 de druk in de arteria pulmonalis tijdens ligeren van de kontralaterale longtak.

Om de veranderingen in de rechts-linksverhouding van zuurstofopneming en ventilatie, alsmede de veranderingen in de arteriële bloedgaswaarden na een longreïmpantatie te kunnen aangeven, werden deze waarden eerst vergeleken met de in de literatuur genoemde normaalwaarden.

Aangezien de in de literatuur vermelde normaalwaarden voor de druk in de arteria pulmonalis niet zonder meer geldig geacht konden worden onder de eigen proefomstandigheden, werden deze bepaald in een serie van twaalf „normale" honden.

Met hetzelfde oogmerk werd bij zestien „normale” honden de *drukstijging* in de arteria pulmonalis gemeten tijdens afbinding van de linker of van de rechter tak. Bij honden met een eenzijdig gereïmplanteerde long werd de druk in de arteria pulmonalis gemeten vóór en na de *ballonokklusie* van de normale zijde en eveneens vóór en na *afbinding* van de arterie aan de normale kant. De aldus gevonden waarden zijn voor ieder dier afzonderlijk met de op bovenomschreven wijze verkregen gemiddelde normale waarden vergeleken. Nagegaan is in hoeverre de drukken bij de dieren met een gereïmplanteerde long de nog als normaal te beschouwen grenzen overschreden.

#### PROCEDURE

Het naonderzoek geschiedde in meerdere zittingen. De *bronchospirimetrie* en de bepaling van de *arteriële bloedgaswaarden* werden meestal in één zitting verricht. Bij de hartkateterisatie werden de angiografie (hoofdstuk III) en de drukmetingen vóór en tijdens ballonkateterokklusie meestal in één zelfde zitting uitgevoerd. Het verdient aanbeveling de hartkateterisatie separaat uit te voeren, aangezien het contrastmiddel voor de angiografie een verhoogde longvaatweerstand kan geven. In het eigen onderzoek was de tijd gelegen tussen de angiografie en de drukmetingen circa een uur, zodat aangenomen mag worden dat het vasokonstriktorische effect van het contrastmiddel dan uitgewerkt is. Bij de verschillende onderzoeken vond regelmatig elektrocardiografische controle plaats.

De drukregistratie in de arteria pulmonalis tijdens *ligeren* van de kontralaterale tak werd uitsluitend verricht bij de honden zonder duidelijke afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen. Dit onderzoek vond plaats voorafgaande aan de kontralaterale pneumektomie die bij deze honden is uitgevoerd.

## Apparatuur en methoden

### BRONCHOSPIROMETRIE

Door middel van bronchospirometrisch onderzoek kan de functie van de gereïmplanteerde long met die van de normale long vergeleken worden. Bij honden levert dit onderzoek echter bijzondere moeilijkheden op als gevolg van de lange trachea, de korte stambronchi en de rekbaarheid van het bronchiale weefsel<sup>211</sup>. De commercieel verkrijgbare kateters voor onderzoek bij de mens zijn om de genoemde redenen voor de hond niet goed bruikbaar.

#### *Apparatuur*

De tracheadiviseur volgens Trummer<sup>211</sup>, die speciaal voor het onderzoek bij honden is ontworpen, komt aan deze bezwaren enigszins tegemoet. Bij honden die sterk in gewicht verschillen, zijn verschillende maten nodig<sup>211</sup>. Ook in het *eigen onderzoek* werd voor het scheiden van de luchtwegen van rechter en linker long gebruik gemaakt van de tracheadiviseur volgens Trummer (fig. 7).

Slechts één maat was voor het onderzoek beschikbaar. Deze bleek bij honden die ongeveer 20 kg wogen, goed te voldoen. De meeste proefdieren vielen in deze categorie.

Deze tracheadiviseur, een starre metalen buis met afsluitende ballon, bleek bij normale honden ventilatiestoornissen te kunnen geven in de zuurstofopneming van de rechter long (tabel 3, hond Pl 15). Dit verschijnsel kan worden verklaard door mechanische belemmering van de circulatie als gevolg van de kompressie die de diviseur kan uitoefenen op de rechter longslagadertak ter plaatse waar deze over de carina verloopt.

In de beginperiode werd van een Lode bronchospirograaf D52R met een klokinhoud van 7 liter en een klokdiameter van 16 cm gebruik gemaakt. Later werd deze vervangen door de Mc. Kesson bronchospirograaf volgens P. W. Gebauer, met een klokinhoud van 4 liter bij een diameter van 16 cm.

#### *Procedure*

Het naonderzoek wordt in rugligging uitgevoerd en teneinde het intuberen mogelijk te maken wordt de narkose, zonder premedikatie, met een geringe dosis thiopental (Pentothal) ingeleid. Hierna wordt een zuurstof-fluothanenarkose gegeven, waarbij het proefdier spontaan blijft ademen. Met dit gasmengsel worden ook de spirometerklokken gevuld. Vervolgens wordt de tracheadiviseur op de door Trummer beschreven wijze ingebracht<sup>211</sup>, nadat via de endotracheale kanule het slijmvlies anestetisch is gemaakt met circa 4 ml tetracaine 0,5<sup>0</sup>%. Na passeren van de stembanden voert men de diviseur verder „blind” op tot een verende weerstand wordt gevoeld en het gevorkte einde op de carina stuit. In deze positie wordt de “cuff” opgeblazen. De diviseur kan nu op de bronchospirograaf worden aangesloten.

Door belasting van een spirometerklok met een gewicht van 0,5 kg wordt gekontroleerd of er een lekvrije scheiding tussen linker en rechter systeem is verkregen. Hierna kan de ventilatie van linker en rechter long afzonderlijk worden geregistreerd. De controle op lekkage tussen linker en rechter systeem moet aan het eind van de registratie worden herhaald.

### ARTERIËLE BLOEDGASBEPALINGEN

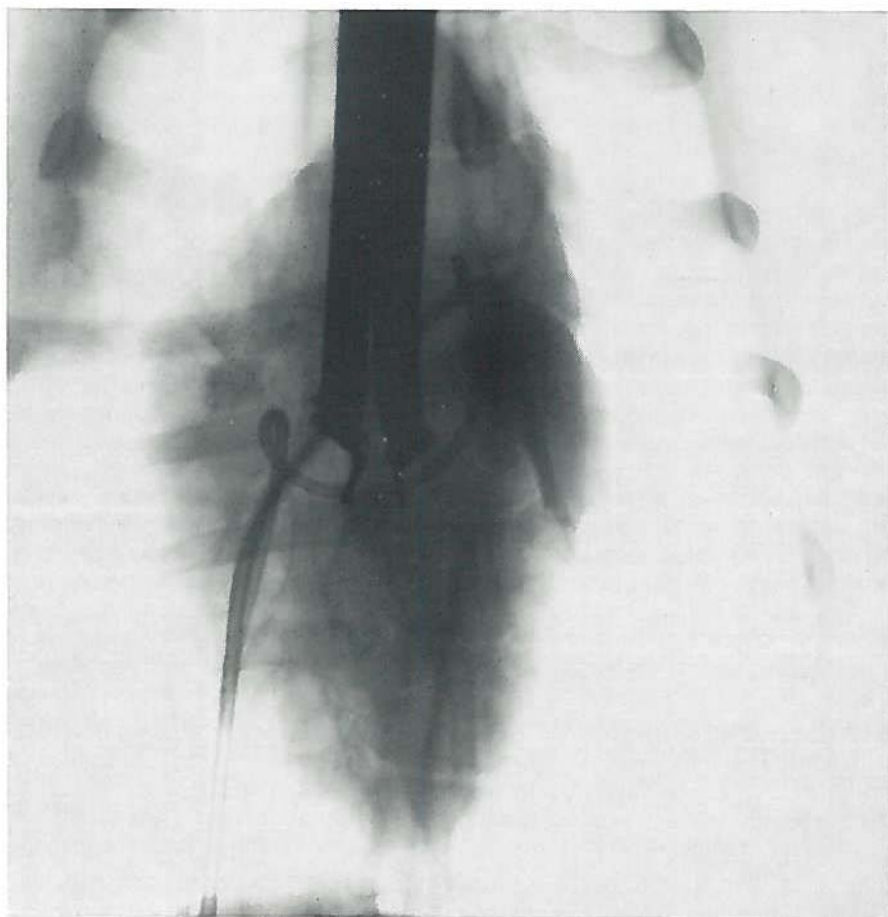
De monsters worden verkregen door punctie van de arteria femoralis. De bloedmonsters (10 ml) worden afgenomen in glazen spuitjes, waarvan de dode ruimte is opgevuld met een heparineoplossing (16,8 mg/ml) en een loden schudplaatje.

#### *Apparatuur*

Aanvankelijk werden de bloedgasanalyses uitgevoerd met de mikromethode volgens Astrup (Radiometer type AME 1). Bij deze methode wordt de pH van het anaëroob



fig. 7 Röntgenfoto bij het naonderzoek met ingebrachte tracheadviseur volgens Trummer.  
Ballonkateter en Courmandkateter in de arteria pulmonalis sinistra.



afgenomen bloedmonster bepaald en tevens de pH van hetzelfde monster nadat dit is geëquilibreerd met twee verschillende CO<sub>2</sub> gasmengsels (circa 3,5 en 8,5%). Alle metingen geschieden in duplo. De zuurstofverzadiging werd met de Kipp Haemorelector MO 1 bepaald.

Naderhand werden de meeste bloedgasanalyses uitgevoerd met de navolgende Radiometer apparatuur:

- pH      mikro elektrode type E 5021
- pO<sub>2</sub>    membraan elektrode type E 5046
- pCO<sub>2</sub>   membraan elektrode type E 5031
- pH      meter type PHM 27 met gasmonitor type PHA 927.

De metingen geschieden bij een temperatuur van 38°C. De pH en de PaO<sub>2</sub> werden in duplo bepaald, de PaCO<sub>2</sub> in enkelvoud. De gevonden waarden werden niet gecorrigeerd op de verdunnende werking van de heparineoplossing. De bepalingen werden vrijwel steeds binnen een uur na afneming van het bloedmonster uitgevoerd. Gedurende de tijd dat de analyse nog niet plaatsvond, werden de monsters bewaard in een koelkast bij een temperatuur van circa 3°C.

De stabiliteit en de gevoeligheid van de pH elektrode worden gecontroleerd en ingesteld met Radiometer bufferoplossingen volgens Sørensen, met pH's van respectievelijk 7,381 en 6,840 bij 38°C.

De ijking van de pO<sub>2</sub> elektrode geschiedt voor de nulpuntinstelling (pO<sub>2</sub> = 0 mm Hg) met een zuurstofvrije oplossing, bestaande uit 0,01 M Borax pH 9,2 met daarin opgelost Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> kristallen.

Voor analyse van bloedmonsters met een PaO<sub>2</sub> lager dan 150 mm Hg wordt de elektrode geijkt met het water uit het waterbad. Dit water is, wat de gasspanningen betreft, in evenwicht met de kamerlucht. De pO<sub>2</sub> van dit water wordt als volgt berekend:

$$pO_2 = (\text{Bar.} - p_{H_2O} \text{ bij } 38^\circ C) \times 0,2093.$$

De p<sub>H<sub>2</sub>O</sub> bij 38°C is 50 mm Hg.

Wanneer de bloedgasanalyse moet plaatsvinden van bloed, waarin hoge PaO<sub>2</sub> spanningen voorkomen, wordt de elektrode geijkt en ingesteld op de berekende pO<sub>2</sub> van een menggas, waarin 90 - 95% O<sub>2</sub> voorkomt.

De ijking van de pCO<sub>2</sub> membraanelektrode geschiedt met twee verschillende menggassen, waarvan de CO<sub>2</sub> concentratie respectievelijk circa 3 en 10% is.

Wanneer de elektrode niet in gebruik is, wordt deze kontinu doorstroomd met een met waterdamp verzadigd gasmengsel van circa 4,5% CO<sub>2</sub> in zuurstof. Hierdoor verkeert de membraan elektrode konstant in een CO<sub>2</sub> milieu. Dit komt de stabiliteit van de elektrode ten goede. De inhoud van de gascilinders werd geanalyseerd met de apparatuur voor de volumetrische gasanalyse volgens Lloyd - Haldane en met die volgens Scholander. De laatste is een mikromethode. De vergelijkende analyses vertoonden onderlinge verschillen van minder dan 0,1 vol.%.

Wanneer de equilibratiemethode volgens Astrup is toegepast, werd de pCO<sub>2</sub> met behulp van het nomogram van Siggaard - Andersen door interpolatie verkregen. De SaO<sub>2</sub> wordt met behulp van de standaarddissociatiecurve voor de mens<sup>72</sup> berekend uit de pH en de pO<sub>2</sub>.

#### HARTKATETERISATIE EN METINGEN BIJ OKKLUSIE MET DE BALLONKATETER *Apparatuur en methode*

De druk wordt geregistreerd met behulp van een Statham P23 D6 druktransducer, die verbonden is met een voorversterker van het type 350-1100 van de Sanborn 350. De in de voorversterker ingebouwde elektrische ijking wordt als juist aangenomen. Als nulpunt wordt het geschatte niveau van het tricuspidaalostium genomen.

De gemiddelde drukken worden verkregen met behulp van de in de voorversterker aanwezige integrator.

De *kleurstofverduunningscurven* worden verkregen met behulp van de reflektiemethode<sup>235, 236</sup>. Als kleurstof wordt indocyaninegroen gebruikt<sup>97</sup>. Na momentane injectie van een nauwkeurig bekende hoeveelheid (ongeveer 0,25 ml) van een 1% indocyaninegroenoplossing via het proximale lumen van de ballonkateter in de arteria pulmonalis, wordt het kleurstofconcentratie - tijd beloop gemeten in een cuvette die met behulp van een polyvinylchloride-slangetje is verbonden met een arteriepunctienaald in een arteria femoralis van de hond. Een door een motor aangedreven spuit zorgt voor een konstante, bekende stroomsterkte door de cuvette. Het signaal van de op de cuvette geplaatste reflektometer wordt via een voorversterker van het type 350 - 1500 op een van de kanalen van de Sanborn 350 geregistreerd. Elke curve wordt individueel geïjkt door, vóór het maken van de curve, een kleine, nauwkeurig bekende hoeveelheid (ongeveer 2  $\mu$ l) kleurstof in het slangetje tussen arteriepunctienaald en cuvette te spuiten en een ijkpiek te registreren<sup>201</sup>. Met behulp van deze ijkpiek kan de y-as van de direkt erop volgende kleurstofverduunningscurve in mg/l worden geïjkt, waarna het hartminuutvolume van de hond kan worden berekend met de vergelijking

$$\dot{Q} = \frac{m_i}{yA}$$

waarin  $\dot{Q}$  (l/min) het hartminuutvolume is,  $m_i$  (mg) de hoeveelheid geïnjecteerde kleurstof,  $y$  (mg/l.mm) de uit de ijkpiek berekende ijkfactor en  $A$  (mm x min.) het oppervlak onder de eerste circulatietop van de kleurstofverduunningscurve, die door semi-logarithmische extrapolatie van de recirculatietop is gescheiden.

Voor de *spirometrie* bij de hartkateterisatie wordt de Lode spirograaf D 53 met een klokinhoud van 10 liter gebruikt. De bewegingen van de spirometerklok worden tevens met behulp van een potentiometer met geringe mechanische weerstand in een elektrische impuls omgezet en gelijktijdig met de andere bepalingen op de Sanborn recorder geregistreerd. Voor het spirometrische onderzoek wordt de endotracheale kanule op de spirograaf aangesloten.

#### *Procedure*

De *hartkateterisatie* wordt onder narcose verricht (zie beschrijving op pag. 54). De hond ligt bij dit onderzoek op de rug. De kateterisatie geschiedt meestal vanuit de rechter lies. Indien de kateter niet tot in de arteria pulmonalis kan worden opgevoerd, wordt dit vanuit de linker lies geprobeerd of zonodig via de vena jugularis externa. Onder doorlichting wordt een Dotter - Lukas ballonkateter met proximaal lumen in de kontralaterale longtak geplaatst, waardoor de druk in de arteria pulmonalis stam wordt gemeten. Door een Cournand kateter wordt de druk in de arteria pulmonalis perifeer (wedge) geregistreerd. Deze druk mag als representatief voor de linker atriumdruk worden beschouwd<sup>60</sup>. In enkele gevallen is de aortadruk geregistreerd, waarbij via de arteria femoralis een Cournand kateter in de aorta abdominalis wordt opgevoerd.

De druk in de arteria pulmonalis en de "wedge" druk worden kontinu geregistreerd. In de gevallen dat ook een aortadruk wordt geregistreerd, wordt de "wedge" druk afwisselend met de druk in de arteria pulmonalis geschreven. De registratie geschiedt met een snelheid van 1 of 1/4 mm/sec.. Nadat een stabiel niveau van deze drukken als uitgangswaarde is geschreven, wordt de ballon met contrastvloeistof gevuld. Onder doorlichting wordt de ballonvulling gecontroleerd. Zolang de ballon de kontralaterale longtak nog niet geheel afsluit, beweegt hij pulserend met de bloedstroom mee naar distaal. De kateter wordt in de longtak gehouden

tot de ballon het lumen geheel afsluit. De ballon is hierbij wat afgeplat en er treedt geen pulserende beweging meer op. Als criteria dat de okklusie niet wordt verdragen, gelden: geen opneming meer van zuurstof en verschijnselen van een ernstige hypoxie van de hartspier op het elektrocardiogram. Indien deze afwijkingen niet optreden, wordt de okklusie minimaal tien minuten voortgezet, waarna pas een stabilisatie van de drukken verwacht kan worden <sup>50</sup>.

Bij opheffen van de okklusie wordt de ballon leeggezogen, hetgeen meestal enige tijd kost door de hoge viscositeit van de contrastvloeistof.

Kleurstofverduunningscurven en arteriële bloedgaswaarden worden bepaald vóór, tijdens en na de afsluiting. De spirometrische curve wordt tijdens het onderzoek continu geregistreerd.

## LIGERING VAN EEN TAK VAN DE ARTERIA PULMONALIS

### *Apparatuur*

De gebruikte apparatuur voor bepaling en registratie van de druk is bij dit onderzoek de Schwartzert druktransducer en recorder. De ijking van de drukmeter geschiedt met een kwikmanometer. Als nulpunt wordt het geschatte niveau van het tricuspidaalostium genomen. De gemiddelde druk wordt door planimetrie van de drukcurves bepaald.

### *Procedure*

De narcose wordt zonder premedikatie ingeleid met thiopental (Pentothal). Na intubatie wordt een zuurstof-lachgasnarcose gegeven in de verhouding 1 : 2. Voor spierrelaxatie wordt 25 mg succinylcholine i.v. toegediend.

Een polyvinylchloridekateter, met een inwendige diameter van 1 mm, wordt via de vena jugularis onder controle van de druk langzaam opgevoerd. Deze kateter is zo soepel, dat ze door de bloedstroom in de arteria pulmonalis wordt geleid. Deze manipulatie moet soms worden herhaald voordat de arteria pulmonalis wordt bereikt.

Nadat de kateter is ingebracht en de druk in de arteria pulmonalis is geregistreerd, wordt de thoracotomie verricht (zie operatie-techniek). De ligging van de ingevoerde kateter kan nu manueel worden gecontroleerd. Vaak ligt de kateter opgekruld; in dat geval wordt ze teruggetrokken tot de punt in de arteria pulmonalis stam wordt gevoeld. Bij de kontrolegroep van „normale” honden is ook de druk in het linker atrium bepaald, om na te gaan of tijdens afsluiting van een van de takken van de arteria pulmonalis veranderingen van de druk in het linker atrium ontstaan. Hiervoor wordt een polyvinylkateter via een vena pulmonalis van de bovenkwab ingebracht. Tijdens afbinding van een tak van de arteria pulmonalis wordt de druk in de arteria pulmonalis stam continu geregistreerd. De afbinding wordt tweemaal herhaald, steeds nadat het drukniveau, zowel tijdens als na de ligering, geen veranderingen meer vertoont. Deze stabilisatie van de drukken geschiedt snel, meestal binnen enkele minuten. Bij de laatste meting wordt de afbinding gedurende tien minuten gekontinueerd. Aangezien de drukken in de arteria pulmonalis tijdens de ligering bij de verschillende metingen gelijk waren, wordt slechts één waarde vermeld. Deze metingen gingen steeds vooraf aan de pneumektomie die bij deze honden werd uitgevoerd (zie hoofdstuk VI).

Na deze operatie blijft de kateter in de arteria pulmonalis liggen; het einde wordt onder de halsincisie „begraven”, zodat regelmatig de druk in de arteria pulmonalis kan worden bepaald.

De kateter wordt gevuld met een verdunde heparineoplossing (25 mg heparine in 500 ml fysiologisch zout). Soms was de drukcurve gedempt en moest de kateter worden doorgespoten. Bij de herhaalde bepalingen waren de kateters steeds door-gankelijk.

## Eigen onderzoek

In de tweede serie van 29 honden waren er 19 die een longreïmplantatie langer dan vier weken overleefden (tabel 1).

Van deze 19 honden werd één hond (Pr 29) opgeofferd wegens een empyema thoracis. De overige 18 honden werden op basis van de resultaten, verkregen bij angio- en bronchografie en het postmortale onderzoek, ingedeeld in de groep honden *met* afwijkingen aan de anastomosen (11 honden) en de groep honden *zonder* afwijkingen aan de anastomosen (8 honden). Bij deze laatste groep werd namelijk ook hond Pr 33 na de operatieve correctie van de arteriële anastomose ingedeeld (Pr 33\*).

Zes van deze acht honden waren bij afsluiting van dit onderzoek nog in leven\*; een postmortale verifikatie van eventuele afwijkingen aan de anastomosen kon dus niet worden verricht. Deze honden hebben echter een kontralaterale pneumektomie overleefd, zodat men wel moet aannemen dat er inderdaad géén ernstige afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen zullen bestaan.

Afzonderlijk zullen nu de resultaten van het onderzoek naar de functie van de gereïmplanteerde long *zonder* en *met* afwijkingen aan de anastomosen worden besproken.

\* 1 aug. 1966.

## Funktie van de gereïmplanteerde long ZONDER afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen

### RESULTATEN

#### Bronchospirimetrie

In vijf van de acht gevallen werd een bronchospirimetrische kurve verkregen (tabel 2).

tabel 2 Bronchospirimetrie.

hond no	tijd na operatie	$\dot{V}O_2$ (ml/min.)			Vt (ml)			adem- frequentie (per min.)
		totaal	% links	% rechts	totaal	% links	% rechts	
Pl 15	9 wk	102	61	—	290	48	—	10
Pl 20	3 wk	72	44	—	340	41	—	5
Pl 26	4 wk	244	44	—	300	42	—	19
Pl 28	9 wk	150	33	—	260	38	—	18
Pr 33*	15 mnd	100	—	50	150	—	50	11

Aangezien slechts één maat beschikbaar was, kon door een relatief te *wijde* trachea bij twee honden (Pr 36, gewicht 30 kg; Pr 38, gewicht 23,5 kg) dit onderzoek niet worden verricht. Eénmaal bleek de trachea te *nauw* te zijn en was het niet mogelijk de divisuur in te brengen (Pr 33\*, gewicht 15 kg). Bij deze hond werd later met een Carlens kateter een betrouwbare bronchospirimetrische curve geregistreerd. Een hond (Pr 34) is vroegtijdig tijdens het onderzoek gesukkumbeerd.

In de gereïmplanteerde long bestond in vrijwel alle gevallen een normale zuurstofopneming en ventilatie. Een geringe vermindering van zuurstofopneming en ventilatie werd gevonden bij hond Pr 33\* die tweemaal een thoracotomie had ondergaan. Eénmaal (Pl 15) was de zuurstofopneming in de gereïmplanteerde long groter dan normaal; de rechts-linksverhouding van de ventilatie was daarentegen normaal. (pag. 48).

#### Arteriële bloedgaswaarden

De resultaten zijn in tabel 3 gegeven.

Bij de meeste honden waren de arteriële bloedgaswaarden normaal.

Een duidelijk verlaagde arteriële zuurstofspanning tijdens luchtademen, zonder afwijkende arteriële koolzuurspanning, werd gevonden bij hond Pr 36. Aangezien de arteriële zuurstofspanning tijdens zuurstofademen normaal was, kan de geringe

tabel 3 Bloedgasspanningen en pH (arteria femoralis) bij lucht en O<sub>2</sub> ademen.

hond no.	tijd na operatie	SaO <sub>2</sub> (%) lucht	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)		PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)		pH	
			lucht	O <sub>2</sub>	lucht	O <sub>2</sub>	lucht	O <sub>2</sub>
Pl 15	9 wk	92	83	570	49	46	7.22	7.23
Pl 20	3 wk	—	—	570	52	39	7.26	7.31
	20 mnd	97.5	92	485	33	28	7.45	7.50
Pl 26	4 wk	100	—	152	—	52	—	7.26
	16 mnd	96.5	89	460	32	46	7.42	7.31
Pl 28	15 mnd	97	92	610	31	44	7.44	7.34
Pr 33*	15 mnd	97.5	94	575	31	52	7.44	7.30
Pr 36	14 mnd	95	78	535	34	39	7.41	7.39
Pr 38	14 mnd	97	92	575	42	47	7.43	7.39

arteriële onderverzadiging het gevolg van een verdelingsstoornis of van een diffusiestoornis zijn. Er waren geen aanwijzingen voor een rechts-linksshunt. Dit was wel het geval geweest bij hond Pl 26 vier weken na de operatie. Deze lage PaO<sub>2</sub> bij O<sub>2</sub> ademen was een jaar later verdwenen.

*Afsluiting van de longslagader naar de normale long*

Bij een *kontrolegroep* van twaalf niet geopereerde honden werd de druk in de arteria pulmonalis bepaald voor en tijdens ligering van een tak van de arteria pulmonalis. Voor ligering bedroeg deze "normale" systolische druk gemiddeld  $20 \pm 5,3$  mm Hg en de diastolische druk gemiddeld  $6 \pm 2,4$  mm Hg. Bij ligering werd steeds een drukstijging in de arteria pulmonalis gevonden. De linker atriumdruk en de hartfrequentie bleven hierbij gelijk. Naar gelang de linker of de rechter tak van de arteria pulmonalis werd onderbonden, traden duidelijke verschillen in de drukstijging op (tabel 4).

De gemiddelde drukstijging bij deze honden en de standaarddeviatie werden voor de afsluiting van rechter en linker tak afzonderlijk berekend. De gemiddelde drukstijging vermeerderd met tweemaal de standaarddeviatie werd als bovengrens van een „normale” drukstijging bij afsluiting van rechter of linker longslagadertak aangenomen (tabel 5).

tabel 4 Gemiddelde drukstijging in de arteria pulmonalis stam na ligering van linker of rechter tak bij normale honden (mm Hg).

	systolisch	diastolisch	mean
ligering rechts (8 honden)	13 ( $\pm 6$ )	10 ( $\pm 3,5$ )	10 ( $\pm 4$ )
ligering links (8 honden)	5 ( $\pm 2,1$ )	4,2 ( $\pm 2,9$ )	4,4 ( $\pm 1,4$ )

tabel 5 Bovengrens (zie tekst) van de normale drukstijging in de arteria pulmonalis bij afsluiting van één pulmonalistak, op grond van de verwachting van een normale stromingsweerstand in de overblijvende long (mm Hg).

	systolisch	diastolisch	mean
afsluiting rechts	25	17	18
afsluiting links	10	10	8

Bij honden met een *gereïmplanteerde long* traden bij uitschakeling van de circulatie door de kontralaterale long geen veranderingen in de *spirometrische curve* op (tabel 6).

De *druk* in de arteria pulmonalis vóór de afsluiting kwam bij deze honden (met uitzondering van hond Pr 33\*) niet boven de gemiddelde „normale” waarde plus

tabel 6 Spirometrie vóór en tijdens afsluiting van de kontralaterale longslagadertak door middel van een ballonkateter.

hond no.	tijd na operatie	$\dot{V}O_2$ (ml/min.)		Vt(ml)		ademfrequentie (per min.)	
		voor	tijdens	voor	tijdens	voor	tijdens
Pl 15	12 mnd	180	180	350	400	14	13
Pl 20	14 mnd	170	180	400	400	14	15
Pr 33*	7 mnd	130	130	250	300	21	23
Pr 36	14 wk	180	180	500	500	14	14
Pr 38	8 wk	125	125	250	250	18	18



tabel 7 De systolische/diastolische en gemiddelde (mean) druk in de arteria pulmonalis bij honden na reïmplantatie van linker (Pl) of rechter (Pr) long vóór en tijdens afsluiting van de circulatie in de kontralaterale long door middel van een ballonkateter of door ligeren.

hond no.	tijd na operatie	syst./diast. en mean druk (mm Hg)			duur van afsluiting (minuten)
		vóór	okklusie	ligeren	
Pl 15	12 mnd	20/6	55/20		15
Pl 20	14 mnd	13/5 ( 7)	34/14 (19)		60
	19 mnd	15/9 (12)		54/37 (39)	10
Pl 26	4 wk	25/11 (16)	40/17 (24)		15
	15 mnd	12/9 (10)		30/25 (28)	10
Pl 28	4 wk	22/5 (10)	33/12 (20)		20
	14 mnd	15/3 ( 6)		27/15 (21)	10
Pr 33*	7 mnd	35/10 (17)	46/21 (31)		60
	13 mnd	12/3 ( 8)		28/10 (19)	10
Pr 34	3 wk	25/10			
Pr 36	14 wk	30/15 (20)	55/25 (38)		15
	13 mnd	18/9 (14)		54/18 (30)	10
Pr 38	8 wk	17/3 (11)	27/8 (12)		15
	13 mnd	30/6 (14)		45/15 (27)	10

tweemaal de standaarddeviatie; deze bedroeg dus voor de gemiddelde systolische druk 31 mm Hg en voor de gemiddelde diastolische druk 11 mm Hg.

Tijdens de *ballonkateterokklusie* van de kontralaterale longtak bij honden met een gereïmplanteerde long steeg de druk in de arteria pulmonalis wel in alle gevallen (tabel 7), doch deze *drukstijging* bleef in drie van de zeven gevallen (Pl 20, Pl 26, Pl 28) beneden de hiervoor gestelde normaalwaarden (tabel 8). De stijging van de systolische en de gemiddelde druk was in twee gevallen (Pr 33\*, Pr 36) hoger dan normaal, terwijl in twee andere gevallen (Pl 15, Pl 38) uitsluitend de systolische druk verhoogd was.

Dit onderzoek werd 4 weken tot 14 maanden na reïmplantatie uitgevoerd.

Ongeveer 12 tot 15 maanden na reïmplantatie werd bij vijf van deze honden, voorafgaande aan een kontralaterale pneumektomie (hoofdstuk VI), de drukstijging opnieuw bepaald, nu tijdens *ligering* van de kontralaterale longtak (tabel 7 en 8). In de helft van de gevallen (Pl 28, Pr 33\*, Pr 36) was er geen belangrijk verschil met de vroeger bepaalde drukstijging tijdens ballonokklusie. De drukstijging bij de overige honden (Pl 20, Pl 26, Pr 38) was nu echter sterk toegenomen; de bovengrens van normaal was hierbij overschreden. Veertien tot twintig maanden na een longreïmplantatie ontstond met één uitzondering (Pl 28) bij deze honden, wanneer de circulatie door de normale long werd uitgeschakeld, een drukstijging in de arteria pulmonalis, die hoger was dan de als normaal gestelde criteria (tabel 5). Het *gemiddelde* van de drukstijging bij deze groep honden tijdens de ligering was eveneens duidelijk hoger. Systolisch was deze het meest toegenomen, van 15,5



tabe 8 Drukstijging in de arteria pulmonalis bij de honden uit tabel 7 door afsluiting van de circulatie in de kontralaterale long door middel van een ballonkateter of ligeren. Een abnormaal hoge drukstijging (vetgedrukte getallen) bij doorstroming van uitsluitend de gereïmplanteerde linker (Pl) of rechter (Pr) long wijst op een verhoogde vaatweerstand (zie tekst).

hond no.	tijd na operatie	drukstijging arteria pulmonalis (mm Hg)					
		okklusie			ligeren		
		syst.	diast.	mean	syst.	diast.	mean
Pl 15	12 mnd	<b>35</b>	14	—	—	—	—
Pl 20	14 mnd 19 mnd	21	9	12	<b>39</b>	<b>18</b>	<b>27</b>
Pl 26	4 wk 15 mnd	15	6	8	18	16	<b>18</b>
Pl 28	4 kw 14 mnd	11	7	10	12	12	15
Pr 33*	7 mnd 13 mnd	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	7	<b>11</b>
Pr 36	14 wk 13 mnd	<b>25</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	9	<b>16</b>
Pr 38	8 wk 13 mnd	<b>10</b>	5	1	<b>15</b>	9	<b>13</b>

mm Hg tijdens de ballonokklusie tot 22,7 mm Hg bij ligering. Voor de diastolische drukstijging waren deze waarden respectievelijk 8 mm Hg en 11,8 mm Hg. De "mean" druk bedroeg hierbij 10,5 mm Hg en 16,6 mm Hg.

## DISKUSSIE

### *Bronchospirimetrie*

Voor een normale rechts-linksverdeling van de zuurstofopneming en de ventilatie bij honden is uitgegaan van de gegevens in de literatuur, die een verhouding van respectievelijk 60% en 40% aangeven<sup>79, 181, 195</sup>. Rahn<sup>181</sup> bepaalde deze waarden op grond van het drooggewicht van het longweefsel waarmee ook de verdeling over de verschillende longkwabben werd geschat.

Met deze maatstaf is in het eigen onderzoek, slechts bij één (Pr 33\*) van de acht honden waarbij geen structurele defekten bestonden, vermindering in de zuurstofopneming en ventilatie van de gereïmplanteerde long gevonden.

In de literatuur wordt door de meeste auteurs als blijvende afwijking in de gereïmplanteerde long een duidelijke vermindering van de zuurstofopneming met een vrijwel ongestoorde ventilatie beschreven<sup>70, 90, 117, 166, 168, 169, 185, 229</sup>. Deze vermindering in de zuurstofopneming wordt door Duvoisin<sup>79</sup>, Faber<sup>92</sup> en Davies<sup>70</sup> toegeschreven aan een verminderde bloeddorstroming, als gevolg van afwijkingen aan de vaatanastomosen. Nigro<sup>168</sup> vindt echter ook een verminderde zuurstofopneming bij honden waar geen structurele defekten waren aangetoond. Als ver-

klaring neemt hij een vasokonstriktie in de gereïmplanteerde long aan, die door de denervatie zou worden veroorzaakt. Om dit na te gaan bepaalde Nigro<sup>169</sup> bronchospirimetrisch de zuurstofopneming in de normale en in de gereïmplanteerde long vóór en na intraveneuze injectie van acetylcholine. Tevens werd de druk in de arteria pulmonalis geregistreerd. Na acetylcholine daalde tijdens deze kortdurende proeven de druk, terwijl de zuurstofopneming in beide longen steeg. De stijging was in de normale long echter wel steeds groter dan in de gereïmplanteerde. Als men aanneemt dat de stijging van de zuurstofopneming wijst op een toeneming van de bloedstroom, dan moet de vaatweerstand van de longen als geheel zijn afgenomen. De normale long draagt blijkbaar het meest daartoe bij. Indien, zoals Nigro<sup>169</sup> meent, een vasospasme bestaat, moet in de gedenerveerde long minder dilatatie zijn opgetreden dan in de normale. Voor een verminderd aandeel van de gereïmplanteerde long in de zuurstofopneming zouden derhalve nog andere oorzaken dan een vasokonstriktie moeten kunnen worden aangewezen.

Hardy<sup>115</sup> en Borrie<sup>37</sup> gingen na of de onderbreking van de bronchiale vaten en lymfebanen oorzaak kon zijn van een verminderde zuurstofopneming. Om dit aan te tonen werden door hen separaat de bronchiale vaten en lymfebanen bij de longhilus onderbroken. Zij konden hierna geen verandering in de zuurstofopneming aan de geopereerde zijde vaststellen.

Wel vond Hardy een duidelijke vermindering van de zuurstofopneming indien de nervus vagus werd gekleefd. Deze afwijking was echter reversibel en werd toegeschreven aan het longoedeem dat optrad na de denervatie.

Ook Reemtsma<sup>185</sup> stelde in de eerste twee weken na een longreïmpantatie een vermindering van de zuurstofopneming vast, die daarna weer normaal werd. Hij nam aan dat dit door diffusiestoornissen werd veroorzaakt.

Davies<sup>79</sup> controleerde in hoeverre ischemie van de long tijdens de implantatie afwijkingen van het longparenchym met funktiestoornissen kon geven.

Er werd door hem echter geen korrelatie tussen de duur van de ischemie en vermindering van de zuurstofopneming in die long gevonden.

Bij het eigen onderzoek werd vastgesteld dat bij honden zonder structurele defekten geen duidelijke afwijkingen in de zuurstofopneming van de gereïmplanteerde long bestonden. De bepalingen lieten geen konklusie toe in hoeverre een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long invloed uitoefent op de zuurstofopneming. Bij de vier honden (Pl 15, Pl 20, Pl 26, Pl 28) met een normale zuurstofopneming van de gereïmplanteerde long werd in de periode van het bronchospirimetrisch onderzoek geen verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long gevonden (tabel 8). Hond Pr 33\* was de enige hond die een geringe vermindering van de zuurstofopneming in de gereïmplanteerde long had. Hierbij was een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long vastgesteld. In dit geval was eveneens de ventilatie aan de geopereerde zijde afgenomen. Aangezien deze hond een tweede thoractomie heeft gehad in verband met de korrektieve operatie van de stenose van de arteriële anastomose, kan uitsluitend hierdoor reeds deze geringe funktiestoornis worden verklaard. In de periode dat bij de andere honden een verhoogde vaatweerstand was opgetreden (tabel 8) is het bronchospirimetrische onderzoek niet herhaald, zodat uit het eigen onderzoek geen gegevens beschikbaar zijn om een mogelijke korrelatie tussen verhoging van vaatweerstand en vermindering van zuurstofopneming in de gereïmplanteerde long aan te tonen.

#### *Arteriële bloedgaswaarden*

In de meeste gevallen werden er drie weken tot 20 maanden na reïmpantatie

geen afwijkingen in de arteriële bloedgaswaarden aangetoond. In een enkel geval bleken passagère veranderingen door verdelings- of diffusiestoornissen voor te kunnen komen. De verspreide atelektasen die na een reïmplantatie optreden en die pas weken later geheel zijn verdwenen zoals door Barnes<sup>14</sup> was aangetoond (zie pag. 39), kunnen deze afwijkingen verklaren. Bij deze honden bestonden geruime tijd na de operatie geen afwijkingen meer in de arteriële bloedgaswaarden. De gemiddelde waarden van de zuurstofspanning en de saturatie bij de eigen groep honden na longreïmplantatie bedroegen respectievelijk 89 mm Hg en 95<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Deze waarden stemmen overeen met die van Yeh<sup>229</sup> bij een controlegroep van normale honden, waarbij de zuurstofspanning 87 mm Hg en de zuurstofsaturatie 96<sup>0</sup>/<sub>100</sub> bedroeg. In zijn groep honden met een longreïmplantatie waren deze waarden echter 76 mm Hg en 94<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Deze verschillen met de controlegroep bleken statistisch significant te zijn. Aangezien in deze groep honden met een gereïmplanteerde long ook gevallen waren met afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen, kunnen hieruit geen konklusies getrokken worden betreffende afwijkingen van het longweefsel als gevolg van de reïmplantatie. Bücherl<sup>48</sup> vond bij een groep honden na een longreïmplantatie geen afwijkingen in de arteriële bloedgaswaarden. Uit de eigen en uit de aan de literatuur ontleende sporadische gegevens blijkt dat het niet waarschijnlijk is, dat reïmplantatie van een long afwijkingen geeft die stoornissen in de arteriële bloedgaswaarden tot gevolg hebben.

#### *Afsluiting van de longslagadertak naar de normale long*

In de literatuur is een *spiometrisch* onderzoek tijdens okklusie van de kontralaterale longtak met een ballonkateter bij honden met een longreïmplantatie niet beschreven. Bij normale honden is dit wel gedaan. Swenson<sup>207</sup> vindt hierbij geen veranderingen in de zuurstofopneming; wel wordt als effect van de ballonokklusie een toeneming van de ademfrekwentie geconstateerd. Uit het eigen onderzoek bij honden na een longreïmplantatie blijkt, dat ook een gereïmplanteerde long in staat is onmiddellijk de gehele zuurstofopneming van beide longen over te nemen. De ademfrekwentie neemt hierbij, in tegenstelling tot de bevindingen van Swenson bij normale honden, niet toe. Een afdoende verklaring voor dit verschil is moeilijk te geven. Indien de toeneming van de ademfrekwentie alleen reflektorisch wordt bepaald, ligt het voor de hand de verklaring te zoeken in de denervatie van de gereïmplanteerde long.

De *druk in de arteria pulmonalis* bij honden na een longreïmplantatie is in het eigen onderzoek vergeleken met de druk bepaald bij een groep „normale” honden. Met het gestelde criterium (pag. 61) bestond er slechts bij één van de honden na reïmplantatie van een long een „verhoogde” druk in de arteria pulmonalis.

Nigro<sup>168</sup> geeft aan dat de druk in de arteria pulmonalis bij veertien honden na reïmplantatie van de rechter long was verhoogd ten opzichte van de druk die bij twee normale honden was gevonden. Hij geeft hierbij echter niet aan, wat hij verstaat onder een verhoogde druk in de arteria pulmonalis. Het is eigenlijk niet te verwachten dat de druk in de arteria pulmonalis veel verandert bij afwijkingen in het vaatbed van de gereïmplanteerde long, zolang het vaatbed van de normale long hiermee parallel is geschakeld. Een beter inzicht in de veranderingen van het vaatbed van de gereïmplanteerde long kan worden verkregen, indien de kontralaterale long van de circulatie wordt uitgesloten.

In het eigen onderzoek werd de circulatie van de kontralaterale long uitgeschakeld door middel van een intravasale ballonkateter.

De *drukstijging in de arteria pulmonalis*, die hiervan het gevolg was, kan veroorzaakt worden door de toeneming van de bloedstroom, alsmede door veranderingen in het vaatbed van de gereïmplanteerde long. Het aandeel van de toeneming van de bloedstroom in de drukstijging kan worden bepaald door de drukstijging bij

honden met een gereïmplanteerde long te vergelijken met de drukstijging die bij normale honden wordt gevonden bij uitschakeling van de circulatie door één long onder vergelijkbare omstandigheden.

Volgens Aramendia<sup>6</sup> treedt bij normale honden tijdens ballonokklusie van een longslagadertak een drukstijging in de arteria pulmonalis op van circa 32<sup>0</sup>/. Deze drukstijging zou echter niet door de toeneming van de bloedstroom, maar door een reflektorische vasokonstriktie in de andere long veroorzaakt worden. Deze reflex bleef bestaan na doorsnijding van de extrapulmonale vagus en sympathicus en verliep derhalve vermoedelijk rechtstreeks via de plexus van long tot long. Door infiltratie van de vaatwand met xylocaine ter plaatse van de opgeblazen ballon daalde de druk in de arteria pulmonalis tot het niveau van voor de okklusie. Aramendia neemt aan dat baroreceptoren in de vaatwand, door de abnormale rekking als gevolg van de opgeblazen ballon, geprikkeld worden. Door inspuiten van xylocaine wordt de reflexprikkel opgeheven en verdwijnt de reflektorische vasokonstriktie. Bij een longreïmpantatie wordt deze reflexbaan onderbroken, zodat op grond hiervan bij deze honden geen drukstijging in de arteria pulmonalis kan optreden. Het is mogelijk dat om deze reden een vergelijking van de drukstijging, verkregen met ballonokklusie van een longslagadertak bij normale honden en bij honden na een longreïmpantatie, niet geldig is.

Aramendia geeft ook aan dat bij onderbinden of afklemmen van een longslagadertak vrijwel geen drukverhoging wordt gezien. Hierbij zou bovengenoemde reflexprikkel ontbreken en dus ook geen reflektorische vasokonstriktie kunnen optreden. Voor het vergelijkend onderzoek van de drukstijging in de arteria pulmonalis werd daarom in de eigen proefopstelling bij normale honden de longslagadertak onderbonden. Hiervoor moest wel, in tegenstelling tot de intravasale ballonokklusie, een thoracotomie worden verricht. Uit de onderzoeken van Aramendia blijkt echter dat de invloed hiervan, vooral wat de diastolische en "mean" druk in de arteria pulmonalis betreft, gering is.

Tijdens de, in een veel later stadium uitgevoerde kontralaterale pneumektomie bij de honden met een longreïmpantatie werd ook nog de drukstijging in de arteria pulmonalis gemeten bij afbinding van de normale longtak. De verschillen in de drukstijging met die van de controlegroep kunnen hierbij alleen berusten op veranderingen van het vaatbed in de gereïmplanteerde long.

In tegenstelling tot sommige gegevens in de literatuur<sup>6, 190</sup> werd in eigen proeven na afbinding van één tak van de arteria pulmonalis bij normale honden steeds een duidelijke drukstijging gevonden (tabel 4, pag. 61). Het ligt voor de hand de oorzaak allereerst te zoeken in het verkleinen van het stroombed. Neemt men aan, dat de normale bloedstroomverdeling tussen rechter en linker long bij honden zich verhoudt als de zuurstofopneming, namelijk 60% : 40% dan bedraagt na afbinding rechts de toeneming van de bloedstroom door de linker long 150% en na afbinding links de toeneming door de rechter long circa 70%.

In de eigen gevallen was bij afbinding rechts de drukstijging circa 2,4 maal zo groot als bij afbinding links (tabel 4, pag. 61). Deze korrelatie tussen doorstromingstoename en drukstijging wijst in de richting van een belangrijke betekenis van de toeneming van de bloedstroom.

Bij de honden met een longreïmpantatie werd bij okklusie met een ballonkateter ook steeds een stijging van de systolische en de diastolische druk gevonden (tabel 7, pag. 62). Soms werd een abnormaal hoge stijging uitsluitend van de systolische druk gevonden, zoals in de gevallen Pl 15 en Pr 38. Dit wijst op een vermindering van de windketelfunctie van de arteria pulmonalis, hetgeen reeds het gevolg kan zijn van een stugge, fibrotische ring ter plaatse van de arteriële vaatanastomose. Indien echter, zoals in twee andere gevallen Pr 33\* en Pr 36, naast een abnormaal hoge systolische drukstijging ook een abnormaal hoge stijging van de diastolische

en "mean" druk optreedt, moet een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long worden aangenomen.

Veertien tot twintig maanden na een longreïmplantatie bestond in vrijwel alle gevallen een abnormaal hoge diastolische of "mean" drukstijging (tabel 8). Het is niet waarschijnlijk dat deze veranderde waarden veroorzaakt zijn door verschillen in de methode, namelijk afsluiting van de normale longtak door ballonokklusie of door ligering. Bij de ligeringsproeven is de polsdruk in het algemeen groter, terwijl juist door het verschil in methode, namelijk thoracotomie met ligering in plaats van ballonkateterokklusie, eerder een minder sterke stijging verwacht kan worden <sup>7</sup>. De relatief sterkere systolische drukstijging hierbij wijst op een verstar- ring van het arteriële instroomdeel van het vaatbed, hetzij door progressieve fibrotische veranderingen ter hoogte van de anastomose, hetzij door veranderingen in de kleinere arterietakken. De stijging van de diastolische druk en van de "mean" druk wijst op een geleidelijke toeneming van de weerstand in het vaatbed van de gereïmplanteerde long. Na een jaar was in vrijwel alle gevallen een ver- hoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long ontstaan.

Nigro <sup>168</sup> stelde twee maanden na de operatie ook een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long vast. Bij veertien honden met een reïmplantatie van de rechter long vond hij tijdens afklemmen van de linker longslagadertak een drukstijging van ongeveer 50% in de arteria pulmonalis, terwijl bij twee normale honden slechts een geringe drukstijging optrad. Bij géén der honden werden afwijkingen aan de anastomosen gevonden, zodat hij konkludeerde dat een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestond. Nigro veronderstelt dat deze ontstaat door een vasokonstriktie in de gereïmplanteerde long als gevolg van de denervatie (zie ook pag. 64).

Yeh <sup>229</sup> konkludeerde uit zijn onderzoeken echter dat de vaatweerstand in de gereïmplanteerde long na twee tot zes maanden normaal was. Hij onderzocht zes honden zonder structurele defekten na een reïmplantatie van de linker long met behulp van een intravasale ballonokklusie van de rechter longslagadertak. De systolische, diastolische en "mean" druk in de arteria pulmonalis waren vóór de ballonokklusie 25/10 (14) mm Hg en tijdens okklusie 39/15 (23) mm Hg. In een groep van vier normale honden waren deze waarden 24/8 (13) mm Hg en 34/13 (20) mm Hg. De druk in de arteria pulmonalis steeg bij de honden met een reïmplantatie van de linker long dus niet meer dan bij de normale honden. Bij zijn konklusie dat de vaatweerstand in de gereïmplanteerde long niet verhoogd was, heeft Yeh echter geen rekening gehouden met de reflektorische vasokonstriktie, die door de ballonokklusie bij normale honden wel, maar bij honden met een gereïm- planteerde long niet kan optreden <sup>6</sup>. Indien deze reflex de drukstijging in de kontrolegroep zou kunnen verklaren, dan moet voor de drukstijging in de gevallen met reïmplantatie een andere verklaring gelden. In dat geval zou men dus moeten denken aan een niet reflektorisch verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long. Het is echter moeilijk om in deze gevallen het belang van de vasokonstrik- torische reflex van Aramendia te schatten. Indien de beperking van het stroombed in de proeven van Yeh een doorslaggevende rol heeft gespeeld, zal men inderdaad kunnen aannemen dat er géén verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestaat.

Davies <sup>70</sup> kon bij schapen geen of hoogstens geringe tekenen van verhoogde vaat- weerstand in de gereïmplanteerde long vaststellen. Hij verrichtte eveneens een onderzoek met behulp van ballonkateterokklusie ongeveer zes maanden na reïm- plantatie van de linker long. Hierbij werd de drukstijging in de arteria pulmonalis bepaald tijdens okklusie van de normale longtak of tijdens okklusie van de gereïm- planteerde longtak. De drukverhoging die in vier gevallen zonder structurele defekten optrad bij uitsluitend doorstroming van de gereïmplanteerde long, was

gelijk aan de drukverhoging die werd gevonden bij uitsluitend doorstroming van de normale long. Bij schapen is een onderlinge vergelijking goed mogelijk, omdat de normale bloeddorstroming voor beide longen even groot is, indien men althans aanneemt dat de gelijke verdeling van de zuurstofopneming voor beide longen hiervoor een maat is. Een reflektorische vasokonstriktie kan hierbij geen invloed op de drukstijging hebben, omdat óf de afferente óf de efferente zenuwvezels bij de reïmplantatie worden onderbroken. Aangezien de vasomotorische aktiviteit van de longvaten bij de verschillende diersoorten sterk verschilt <sup>103</sup>, kan uit de proeven van Davies geen konklusie getrokken worden voor de hond.

De uitkomsten van het eigen onderzoek vertonen bij vergelijking met de hierboven genoemde resultaten uit de literatuur slechts graduele verschillen. Bij het laatste naonderzoek werd in de eigen gevallen bij negen van de tien honden een *verhoogde vaatweerstand* in de gereïmplanteerde long gevonden. Dit komt overeen met de bevindingen van Nigro <sup>168</sup>. Hiermee in tegenstelling staan de konklusies van Yeh <sup>229</sup> en Davies <sup>70</sup>. Een onzeker criterium voor de verhoogde vaatweerstand (Yeh) en gebruik van een ander proefdier (Davies) laten echter geen juiste onderlinge vergelijking van de konklusies toe.

Verder moet bij vergelijking van de longvaatweerstand ook rekening gehouden worden met het tijdstip van onderzoek na de reïmplantatie.

In de literatuur wordt hier geen aandacht aan geschonken en het onderzoek naar een verhoogde longvaatweerstand is nooit herhaald. Zoals uit het eigen onderzoek, dat na vijf tot veertien maanden bij een zestal honden werd herhaald, is gebleken, bestaat er een neiging tot progressie in de afwijkingen van het pulmonale vaatbed. Over de oorzaak en de aard van deze afwijkingen en - a fortiori - van hun progressie is nog niets met zekerheid bekend. Men kan denken aan anatomische veranderingen, zoals vaatwandafwijkingen, verspreide atelektasen of uitval van capillairen door mikrotrombi. In de literatuur <sup>14</sup> werden echter geen mikroskopische afwijkingen beschreven die deze veronderstelling kunnen ondersteunen. Andere mogelijkheden die in aanmerking komen om de verhoogde longvaatweerstand in de gereïmplanteerde long te verklaren zijn: onderbreking van de innervatie, de lymfecirculatie en de bronchiale circulatie <sup>55, 168</sup>.

*Denervatie.* Nigro <sup>168</sup> en Christiansen <sup>55</sup> nemen aan dat als gevolg van de denervatie van de long een vasokonstriktie kan optreden. Dit lijkt enigszins paradoxaal, omdat aangetoond is dat juist bij *prikkeling* van de sympathische zenuwen gewoonlijk een vasokonstriktie optreedt <sup>66</sup>. Bij onderzoekingen van de Burgh Daly met kunstmatig doorstroomde geïsoleerde longen zijn in de thoracale sympathicus echter ook wel vasodilatatorische vezels aangetoond <sup>63</sup>. Deze vezels zijn van het adrenergische type; daarnaast komen in de cervikale vago-sympathicus ook cholinergische vasodilatatorische vezels voor, die uit de medullaire vaguskernen ontspringen.

De dilatatorische effecten die bij prikkeling van beide vezelsoorten werden verkregen, moeten echter worden beschouwd als het gevolg van inhibitie van een sympathische vasokonstriktorische tonus <sup>65</sup>. Echte vasodilatatorische zenuwen zijn niet tonisch actief en staan niet in een antagonistische balans met konstriktorische vezels <sup>95</sup>. Bovendien schijnen echte sympathische vasodilatoren alleen in de spieren voor te komen <sup>96</sup>; voor de long zijn deze niet beschreven <sup>96, 214, 215</sup>.

Dit alles maakt het onaannemelijk dat uitschakeling van de bestaande vasomotorentonus in de long door denervatie aanleiding zou kunnen zijn tot vasokonstriktie.

Dit sluit echter nog niet uit dat door de denervatie veranderingen in de aktiviteit



van de *perifere ganglia* in de long zouden kunnen optreden, die een vasokonstriktie tot gevolg hebben.

De synapsen in de intrapulmonale ganglia behoren, zover bekend, in de eerste plaats tot preganglionaire efferente vagusvezels<sup>139</sup>. Misschien heeft echter ook een deel van de sympathische efferente vezels, die nog niet in de grensstreng worden onderbroken, hun synapse in de intrapulmonale ganglia.

Door Cannon en Rosenblueth<sup>49</sup> is aangetoond, dat na denervatie niet alleen in het effektororgaan een "supersensitivity" voor humorale prikkels ontstaan, maar dat deze hyperreactiviteit en zelfs spontane aktiviteit ook in perifere ganglia na preganglionaire denervatie kan optreden. Of dit ook voor de perifere pulmonale ganglia geldt, is niet te zeggen.

Een belangrijke faktor in dit verband is het bestaan van een intakte bronchiale circulatie. De vasomotorische reaktiviteit in kunstmatig doorstroomde longen blijkt hiervan namelijk sterk afhankelijk te zijn. Bij perfusie van uitsluitend de pulmonale vaten treden op den duur geen reacties op zenuwprikkeling meer op<sup>185, 189</sup>. Worden de bronchiale vaten hierbij wel doorstroomd, dan blijven de vasomotorische reacties op elektrische zenuwprikkeling bestaan. Wordt de perfusiedruk van de bronchiale circulatie echter tot beneden 40 mm Hg gereduceerd, of de zuurstofspanning van het perfusaat verminderd tot onder 26-38 mm Hg, dan treedt een verzwakking van de vasomotorische reactie op.

De Burgh Daly<sup>66</sup> geeft aan dat in geïsoleerde longen met perfusie zowel van de pulmonale als van de bronchiale vaten, de relatief zeldzame pulmonale vasodilatatorische reacties op sympaticusprikkeling vooral in het begin van het experiment voorkomen. Bij deze experimenten wordt, om de passieve invloed van de bronchiale circulatie op de pulmonale circulatie uit te sluiten, de bronchiale circulatie 3 à 4 minuten onderbroken met hierna een herstelperiode van 10 minuten. Hierbij verdwijnt op den duur de dilatatorische reactie en maakt plaats voor een konstriktorische. Laat men de onderbreking van de bronchiale circulatie langer dan 3 à 4 minuten duren, dan verminderen binnen een paar minuten ook de vasokonstriktorische reacties op prikkeling en ze verdwijnen geheel na een periode van 10 tot 30 minuten<sup>66</sup>.

Het wordt door de Burgh Daly mogelijk geacht dat het verdwijnen van vasodilatatorische reacties in verband staat met de relatieve ischemie tengevolge van de herhaalde korte onderbreking van de bronchiale circulatie. Het vezel- of ganglia-systeem dat bij deze vasodilatatorische reacties is betrokken, lijkt gevoeliger voor ischemie dan het konstriktorisch werkzame systeem. De Burgh Daly laat er zich niet over uit welke structuren, zenuwvezels of intrapulmonale ganglia gevoelig zijn voor ischemie. Het is echter waarschijnlijk dat de elementen met de hoogste intracellulaire stofwisseling, dus de ganglioncellen, het eerst de gevolgen van een hypoxie zullen ondervinden.

In een gereïmplanteerde long zal door het opheffen van de bronchiale circulatie direct hierna dus eerder een ontbrekende dan een versterkte autonome aktiviteit van perifere ganglia verwacht kunnen worden. Het is niet bekend of na het tot stand komen van een kollaterale circulatie, of na herstel van de bronchiale circulatie, een hernieuwde aktiviteit van de ganglia optreedt.

Al met al is niet uit te maken welke gevolgen de denervatie en de onderbreking van de bronchiale circulatie op korte en lange termijn voor de zo onduidelijke functie van de intrapulmonale ganglia zullen hebben. Door Portin<sup>175</sup> en Marshall<sup>156</sup> werden morfologisch na een reïmplantatie in de long geen ganglia meer gezien.

*Lymfecirculatie.* Bij de implantatie van de long worden de lymfevaten niet geanastomoseerd. Dit kan de eerste tijd na de operatie wellicht invloed uitoefenen op de vaatweerstand. Klinisch ontstaan in de eerste fase na de operatie geen duidelijke tekenen van

longoedeem. Bij onderzoek van de long in deze eerste dagen is er echter wel een zwelling van het longweefsel met intraälveolair oedeem <sup>14</sup>. Deze verschijnselen zijn echter reeds na een week weer verdwenen. Hardy <sup>117</sup> geeft aan dat de regeneratie van de lymfevaten in twee tot drie weken samenvalt met een herstel van de gestoorde zuurstofopneming. Dat ook een geringe mate van interstitieel longoedeem de circulatie reeds aanzienlijk kan belemmeren, blijkt uit de waarnemingen van West <sup>222</sup> over de doorstroming van de lagere delen van geïsoleerde hondelungen. Het eigen onderzoek vond echter plaats minstens vier weken na operatie, zodat, gezien de mogelijkheid tot regeneratie, geen invloed van gestoorde lymfecirculatie op de vaatweerstand is te verwachten.

*Bronchiale circulatie.* De bronchiale arteriën begeleiden de bronchusvertakkingen en verliezen hun identiteit ter hoogte van de bronchioli respiratorii. Deze verzorgen niet zozeer het pulmonale parenchym als wel de toe- en afvoerorganen, zoals de bronchi, de wanden van longarteriën en -venen, het lymfoïde weefsel, de ganglia etc. Na onderbreking van de toevoer van het zuurstofrijke bloed in deze vaten kan een kollaterale circulatie vanuit de pulmonaalarterie optreden via „Sperrarterien“ (von Hayek <sup>123</sup>). Dit kollateraal toegevoerde bloed zal echter een relatief lage zuurstofspanning (bijv. 40 mm Hg in plaats van 100 mm Hg) hebben. De bovengenoemde toe- en afvoerorganen in de gereïmplanteerde long zullen dus in een toestand van relatieve hypoxie komen te verkeren. De mogelijke invloed hiervan op de ganglioncellen in de long is reeds besproken. Verder zouden in de vaatwand onder deze omstandigheden degeneratieve veranderingen kunnen ontstaan, die aanleiding geven tot een verhoogde longvaatweerstand. Door Stone <sup>205</sup> is aangetoond dat vier weken na doorsnijding en anastomosering van de rechter stambronchus een volledig herstel van de bronchiale circulatie optreedt. Deze honden vertoonden na een kontralaterale pneumektomie geen tekenen van een pulmonale hypertensie. Er is echter niet vermeld welk criterium voor hypertensie hier is toegepast. Verder onderzoek zal noodzakelijk zijn voordat definitieve konklusies, ten aanzien van de betekenis van de tijdelijke of meer blijvende relatieve ischemie in het gebied van de bronchiale circulatie, getrokken kunnen worden.



## Functie van de gereïmplanteerde long MET afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen

Uit het voorafgaande onderzoek is gebleken dat een long na reïmpantatie een vrijwel normale zuurstofopneming kan behouden. Bij de honden zonder structurele defekten werd meestal als enige afwijking een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long gevonden.

In dit tweede gedeelte zal, bij de honden waarbij *structurele defekten* aan de anastomosen van de gereïmplanteerde long werden gevonden (hoofdstuk III en IV), worden onderzocht of er stoornissen in de longfunctie kunnen worden aangetoond en in hoeverre deze te verklaren zijn uit de afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen.

### RESULTATEN

Gegevens over de aard van de structurele defekten bij deze elf honden worden in tabel 9 vermeld.

tabel 9 Honden met afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen.

PI 13	trombose arteriële anastomose
PI 16	stenose bovenkwabsvenen
PI 17	stenose bovenkwabsvenen
Pr 21	stenose bovenkwabsvenen
Pr 23	stenose distale bronchusstomp
PI 24	stenose bovenkwabsvenen
Pr 25	(stenose bovenkwabsarterie (stenose distale bronchusstomp
Pr 33	matig ernstige stenose arteriële anastomose
Pr 35	(ernstige stenose arteriële anastomose (stenose distale bronchusstomp
Pr 37	ernstige stenose arteriële anastomose
Pr 39	(matig ernstige stenose arteriële anastomose (stenose bronchusanastomose

### Bronchospirimetrie

In vijf van de elf gevallen kon een bronchospirimetrie worden verricht; de resultaten zijn in tabel 10 gegeven.

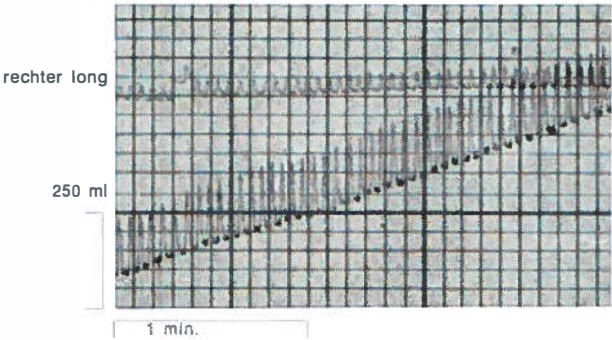
tabel 10 Bronchospirimetrie.

hond no	tijd na operatie	$\dot{V}O_2$ (ml/mn.)			Vt (ml)			adem- frequentie (per mln.)
		totaal	% links	% rechts	totaal	% links	% rechts	
PI 16	8 wk	100	50	—	260	38	—	7
PI 17	4 wk	70	43	—	160	31	—	25
Pr 21	18 wk	155	—	58	225	—	45	22
PI 24	12 wk	135	37	—	325	31	—	10
Pr 25	9 wk	185	—	8	195	—	23	17

fig. 8 Bronchospirimetrie, bronchografie en pneumangiografie bij hond Pr 25 na reimplantatie van de rechter long (zie tekst pag. 73).

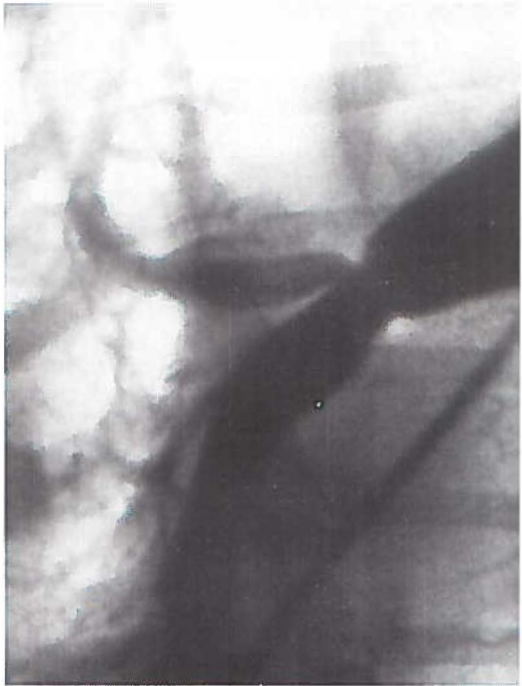
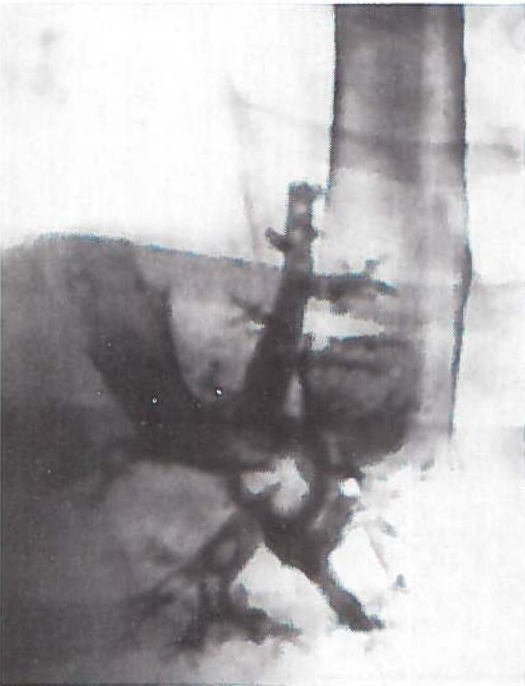
Bronchospirimetrie:

	totaal	% rechts
Vt (ml)	195	23
$\dot{V}O_2$ (ml/min.)	185	8



Bronchografie: Normale vulling van de bovenkwabsbronchus, dilatatie van de middenkwabsbronchus en onvoldoende vulling van de onderkwabsbronchus.

Pneumangiografie: Stenose van de afgang van de arteria pulmonalis superior dextra.



In de vier gevallen (Pl 16, Pl 17, Pr 21, Pl 24) waarbij een veneuze obstructie van de bovenkwabsvenen werd gevonden, bleken in de zuurstofopneming en ventilatie van die long geen afwijkingen te bestaan.

Bij hond Pr 25 werden met angio- en bronchografie ernstige structurele defekten aangetoond (fig. 8). Op het angiogram was de plaats van de arteria pulmonalis anastomose door een lichte insnoering te zien en werd een sterke vernauwing van de bovenkwabsarterie op de plaats waar deze bij de anastomose afging waargenomen. Met de bronchografie werd een vrijwel volledige afsluiting van de midden- en onderkwab gevonden; de bovenkwabsbronchus vertoonde geen afwijkingen. Röntgenologisch waren de midden- en onderkwab atelektatisch, terwijl de bovenkwab normaal luchthoudend was. Met bronchspirometrisch onderzoek kon aangetoond worden dat de zuurstofopneming voor de gereïmplanteerde long 8% van het totaal bedroeg. De ventilatie in de gereïmplanteerde long was 23% van het totaal. De anatomische bevindingen konden later bij een reoperatie worden bevestigd.

#### *Arteriële bloedgaswaarden*

De resultaten verkregen bij vijf honden zijn in tabel 11 gegeven.

Bij vier honden met uitsluitend een veneuze obstructie van de bovenkwabsvenen waren de arteriële bloedgaswaarden met één uitzondering normaal. Bij hond Pl 16 bestond tijdens het onderzoek, gezien de verhoogde arteriële koolzuurspanning van 55 mm Hg, een duidelijke alveolaire hypoventilatie. De zuurstofspanning tijdens luchtademen was te laag (PaO<sub>2</sub> 70 mm Hg). In al de gevallen met een obstructie van de bovenkwabsvenen werden geruime tijd na de operatie tijdens zuurstofademen geen afwijkende waarden gevonden van de arteriële zuurstofspanning. Er waren hierbij dus geen aanwijzingen voor een rechts-linksshunt. Bij hond Pr 25 werd een rechts-linksshunt aangetoond. Neemt men voor de zuurstofverzadiging van het veneuze bloed een waarde van 74% aan, dan volgt uit de arteriële zuurstofverzadiging van 96% bij zuurstofademen, dat ruim 15% van de totale bloedstroom langs niet geventileerde gedeelten van de longen is gepasseerd. Bij een totale bloedstroom van 4600 ml per minuut, berekend op grond van zuurstofverbruik en verschil in zuurstofgehalte tussen arterieel en veneus bloed bij een aangenomen zuurstofcapaciteit van 18 ml per 100 ml, is de totale shuntcirculatie 710 ml per minuut. Hiervan is 92 ml als normale shuntcirculatie door de linker long te beschouwen, zodat voor de rechter long een shuntcirculatie van circa 620 ml per minuut overblijft. De niet-shuntcirculatie door deze long bedraagt op grond van de bronchspirometrische gegevens 8% van de totale niet-shuntcirculatie van 3900 ml per minuut of ruim 310 ml per minuut. De shuntcirculatie in de rechter long is dus tweemaal zo groot als de effectieve circulatie.

tabel 11 Bloedgasspanningen en pH (arteria femoralis) bij lucht en O<sub>2</sub> ademen.

hond no.	tijd na operatie	SaO <sub>2</sub> (%)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)		PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)		pH	
			lucht	O <sub>2</sub>	lucht	O <sub>2</sub>	lucht	O <sub>2</sub>
Pl 16	8 wk	91	70	580	55	46	7.30	7.36
Pl 17	4 wk	96	104	—	49	36	7.25	7.31
Pr 21	18 wk	—	—	460	—	46	—	7.26
Pl 24	12 wk	—	—	430	—	38	—	7.35
	18 mnd	95,5	79	565	42	39	7.43	7.51
Pr 25	9 mnd	96	—	98	—	46	—	7.33

Deze shunt is dan ook uit de röntgenologisch aangetoonde atelektase van de rechter midden- en onderkwab geheel te verklaren.

Immers uit het angiogram van deze hond (fig. 8) bleek dat deze atelektatische kwabben goed met bloed doorstroomd werden. Bij sectie werd bij deze hond een afsluiting van de midden- en onderkwabsbronchus gevonden en een normale bovenkwabsbronchus. De vaatanastomosen waren open.

Zowel ten aanzien van de bronchospirometrie als van de arteriële bloedgaswaarden dient te worden opgemerkt dat de informatie over de honden, waarbij naast afwijkingen aan de arteriële anastomose ook een bronchusafsluiting was aangetoond, incompleet is, aangezien deze honden bij het naonderzoek zijn gesukkumbreed.

#### *Afsluiting van de longslagader naar de normale long*

De veranderingen die bij zes honden in de spirometrische curve van beide longen optraden bij uitschakeling van de circulatie door de normale long, worden in tabel 12 getoond.

tabel 12 Spirometrie vóór en tijdens afsluiting van de kontralaterale longslagadertak door middel van een ballonkateter.

hond no.	tijd na operatie	$\dot{V}O_2$ (ml/min.)		Vt(ml)		adempfrekwentie (per min.)	
		voor	tijdens	voor	tijdens	voor	tijdens
Pl 17	6 wk	160	150	300	250	28	36
Pl 24	5 wk	150	150	320	300	23	32
Pr 33	12 wk	100	0	150	125	20	50
Pr 35	4 wk	150	0	170	150	38	50
Pr 37	5 wk	150	0	200	250	16	20
Pr 39	6 wk	100	0	150	200	28	42

In twee gevallen (Pl 17, Pl 24) met een obstructie van de bovenkwabsvenen bleef de zuurstofopneming tijdens de afsluiting normaal. De okklusie werd gedurende tien tot vijftien minuten goed verdragen. Wel was er steeds een duidelijke toename van de adempfrekwentie.

Drie honden (Pr 35, Pr 37, Pr 39) met *ernstige* structurele defekten (tabel 12) namen bij de afsluiting van de circulatie door de normale long géén zuurstof meer op en de adempfrekwentie nam toe (fig. 9). De okklusie moest in deze gevallen snel worden opgeheven.

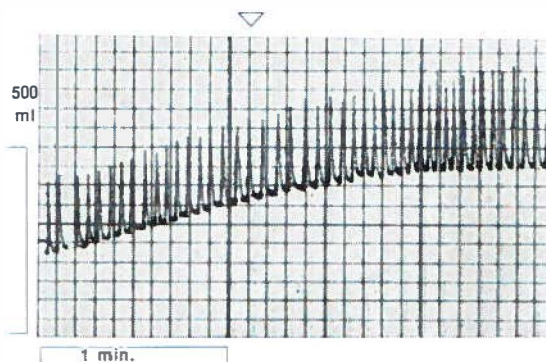
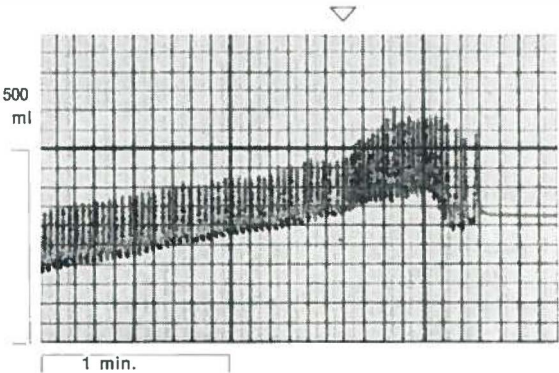


fig. 9 Spirometrie Pr 37  
Ballonokklusie (▽) arteria pulmonalis  
sinistra.

In het geval van hond Pr 33\* met een stenose van de arteriële anastomose, vermin- derde de zuurstofopneming bij okklusie van 100 ml/min. tot 30 ml/min. Na twaalf minuten trad plotseling, in één minuut een verplaatsing van ongeveer 75 ml gas uit de long naar de spirometerklok op, even later gevolgd door een apneu. Een soortgelijke spirometrische curve (fig. 10) werd ook in een ander geval (Pr 39) waar- genomen terstond na de afsluiting. In circa 6 sekonden trad toen een verplaatsing van 100 ml gas op. Bij deze hond bestond naast een pulmonaalstenose ook een volledige afsluiting van de stambronchus.

fig. 10 Spirometrie Pr 39. Ballonokklusie (▽) van de arteria pulmonalis sinistra. Daling van de basislijn met circa 100 ml vóór de ademstilstand optreedt (zie tekst).



De druk in de arteria pulmonalis en de verandering van deze druk bij afsluiting van de circulatie door de normale long worden in tabel 13 vermeld. Behoudens één uitzondering, hond Pr 37, was bij deze honden met structurele defekten voor de afsluiting de druk in de arteria pulmonalis niet duidelijk verhoogd. Bij hond Pr 37 bedroeg de systolische druk 32 mm Hg en de diastolische 13 mm Hg. In de controlegroep van normale honden bedroegen de gemiddelde systolische en diastolische druk, vermeerderd met tweemaal de standaarddeviatie, respektie- velijk 31 mm Hg en 11 mm Hg. Indien men deze waarden als bovengrens van normaal beschouwt, was de druk in de arteria pulmonalis bij hond Pr 37 verhoogd.

tabel 13 De systolische/diastolische druk in de arteria pulmonalis vóór en tijdens afsluiting van de kontra- laterale longslagadertak door middel van een ballonkateter.

hond no.	tijd na operatie	duur van afsluiting (minuten)	syst./diast. druk (mm Hg)		
			voor	tijdens	
				begin	eind
Pl 13	10 wk		25/5		
Pl 16	9 wk		18/8		
Pl 17	6 wk	15	25/7	50/20	25/10
Pr 21	5 wk		20/7		
Pr 23	5 wk		30/5		
Pl 24	5 wk	22	17/5	50/10	50/10
Pr 25	8 wk		17/8		
Pr 33	12 wk	12	21/4	45/15	26/12
Pr 35	4 wk	2	30/10	50/17	18/8
Pr 37	5 wk	1	32/13	48/20	16/7
Pr 39	6 wk	1	18/3	40/10	13/7



Pr<sup>35</sup>

mm Hg

60  
40  
20  
0

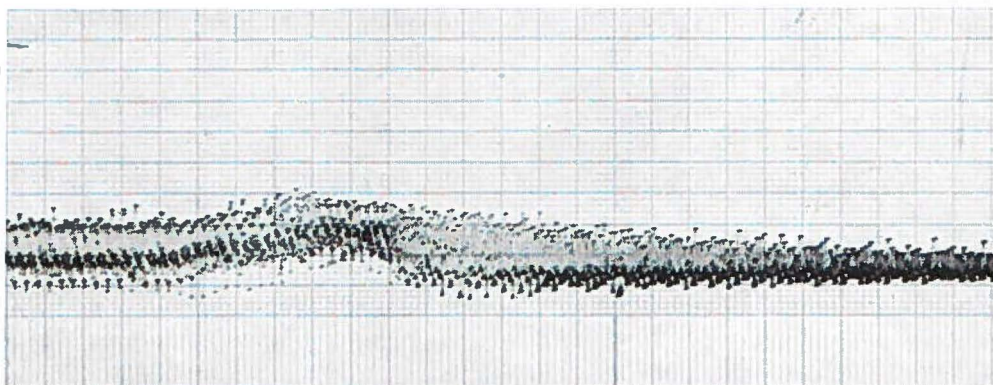
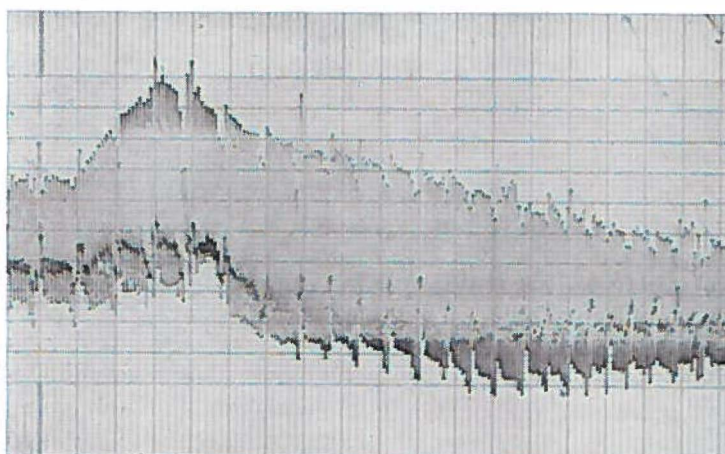


fig. 11 Drukbeloop (ongedempt) in de arteria pulmonalis stam vóór, tijdens en (na) ballonokklusie van de arteria pulmonalis sinistra bij honden Pr 35 en Pr 37 met ernstige stenoses van de arteriae pulmonales dextrae (zie tekst pag. 71).  
O = okklusie, D = déokklusie.

mm Hg

40  
30  
20  
10  
0

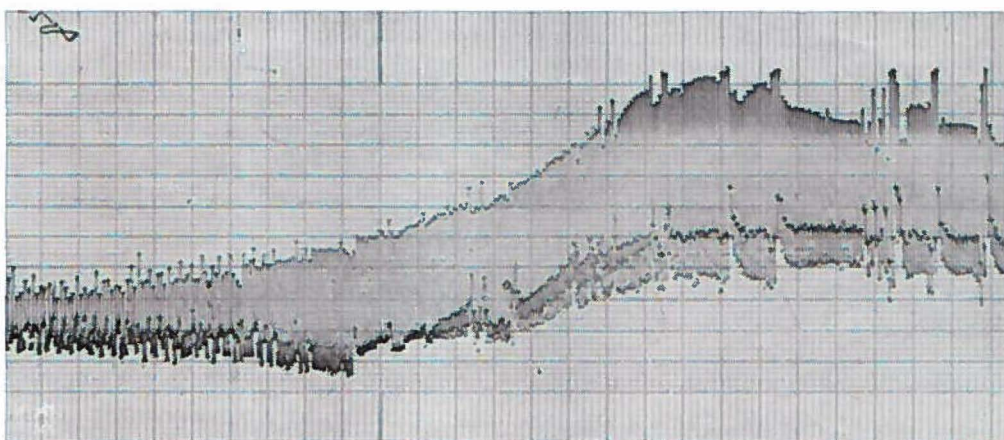


Pr<sup>37</sup>

▽ D

mm Hg

40  
30  
20  
10  
0



De okklusie van de normale longslagadertak veroorzaakte bij de twee honden met uitsluitend een obstructie van de bovenkwabsvenen een sterke drukstijging in de arteria pulmonalis. In één geval, Pl 17, daalde deze druk echter geleidelijk weer tot de norm; in het andere geval, Pl 24, bleef de druk in de arteria pulmonalis verhoogd. Bij deze laatste hond werd een systolische drukstijging van 35 mm Hg vastgesteld, terwijl de gemiddelde druk 21 mm Hg steeg. Voor de gestelde criteria van een normale drukstijging van respectievelijk 25 en 17 mm Hg was dit duidelijk te hoog (pag. 61).

De honden met een *zeer ernstige* stenose van de anastomose van de arteria pulmonalis verdroegen de afsluiting van de circulatie door de kontralaterale long niet. Het drukbeloop in deze gevallen wordt aan de hand van de curven bij de honden Pr 35 en Pr 37 getoond (fig. 11).

Bij okklusie trad er een kortdurende stijging op van de systolische en de diastolische druk. Hierna daalde zowel de systolische als de diastolische druk. De diastolische druk daalde bij Pr 37 tot onder de waarden van vóór de okklusie en bleef bij Pr 35 nog juist boven deze waarden. In deze gevallen trad eerst een duidelijke vergroting van de polsdruk op, die bij voortduren van de okklusie weer afnam door daling van de systolische druk. Werd de okklusie tijdig opgeheven dan trad herstel op. Daarbij steeg de systolische druk en werd de polsdruk groter. Aan het eind van de herstelperiode ontstond een kortdurende drukverhoging, die vrij snel daalde tot de beginwaarde van vóór de okklusie. Er traden bij dit drukbeloop geen belangrijke veranderingen in de hartfrekwentie op.

De drukcurve in de longslagader bij terugtrekken van de kateterpunt langs de vernauwde anastomose kon in één geval worden geregistreerd. Bij hond Pr 37 bedroeg de druk in de arteria pulmonalis stam 30/14 mm Hg en was het systolische drukverval over de anastomose 20 mm Hg.

Hond Pr 33 had een *matig ernstige* stenose, waarbij de zuurstofopneming, zij het in verminderde mate, aanvankelijk doorging en het elektrocardiogram geen ernstige afwijkingen vertoonde. Na twaalf minuten stopte echter de zuurstofopneming abrupt en moest de okklusie worden opgeheven. Het drukbeloop in de arteria pulmonalis tijdens deze okklusie wordt in figuur 12 gegeven (pag. 78).

Tijdens okklusie stegen de systolische en de diastolische druk eerst sterk met toeneming van de polsdruk. Vrij snel daalde de druk weer en werd de polsdruk normaal.

In tegenstelling tot het drukbeloop bij een ernstige stenose daalden de systolische en de diastolische druk niet onder de uitgangswaarden, maar bleven hier net even boven. Tijdens de afsluiting bleef de hartfrekwentie eerst gelijk, doch in het laatste deel van de okklusieperiode ontstond er een bradycardie. De spirometrische curve toonde dan de reeds beschreven plotselinge verplaatsing van het gas uit de long naar de spirometer (pag. 75).

Om aan te tonen dat de afwijkingen in de longfunctie verklaard kunnen worden door de aanwezige structurele defekten, werd bij twee honden (Pr 33, Pr 37), bij wie alleen een pulmonaalstenose was aangetoond, getracht deze operatief op te heffen om daarna het naonderzoek te herhalen. Bij hond Pr 37 trad tijdens de operatie een irreversibele hartstilstand op. De stenose van de gereïmplanteerde longslagadertak bij hond Pr 33 kon operatief worden opgeheven.

De angiogrammen in figuur 5 en 12 tonen duidelijk de anatomische verschillen voor en na de korrektieve operatie, die vijf maanden na de longreïmpantatie werd uitgevoerd. De circulaire stenose die op de plaats van de anastomose bestond, kon met inhechten van een „venenpatch” worden verwijdd. Twee maanden na deze operatie werd het onderzoek met de ballonkateter herhaald (fig. 12).

Bij okklusie van de normale longslagadertak steeg de druk in de arteria pulmonalis van 35/10 (gemiddeld 18 mm Hg) tot 50/25 (gemiddeld 36 mm Hg). De druk in

Pr<sup>33</sup>



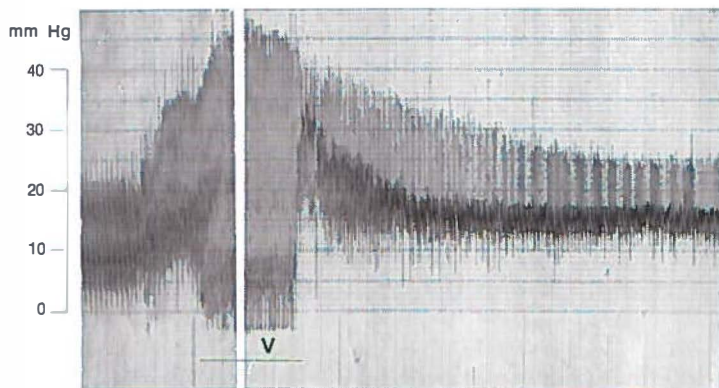
Pr<sup>33\*</sup>



Pr<sup>33</sup>

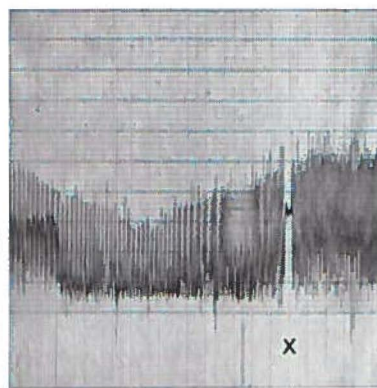
art. pulmonalis

▽ okklusie



1 min.

▽ déokklusie



7 min.



fig. 12

Pneumangiografie, spiometrie en drukmeting in de arteria pulmonalis stam vóór en na operatieve correctie van een stenose van de anastomose van de rechter arteria pulmonalis bij hond Pr 33. Okklusie van de kontralaterale longslagadertak door middel van een ballonkateter (zie tekst pag. 77).

**Pr 33** voor operatieve correctie van de stenose.

**Pr 33\*** na operatieve correctie van de stenose.

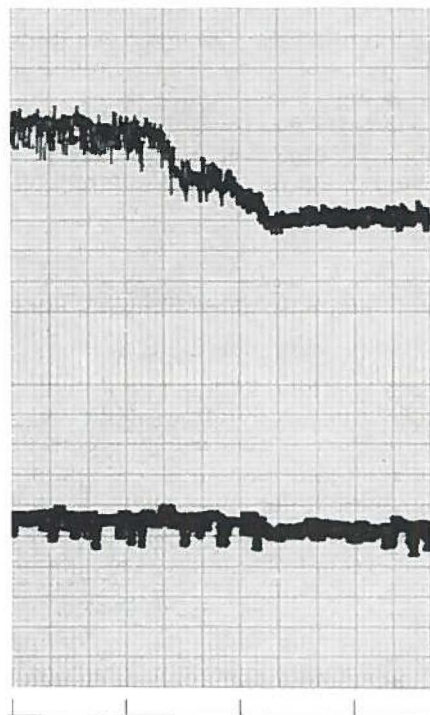
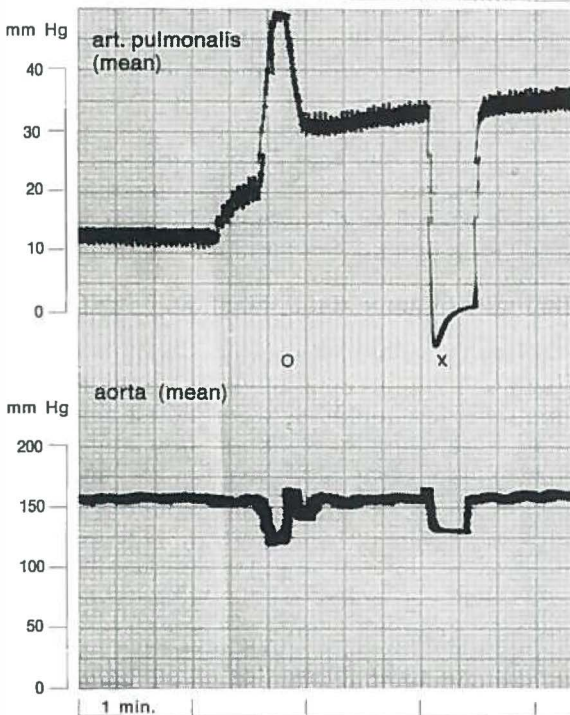
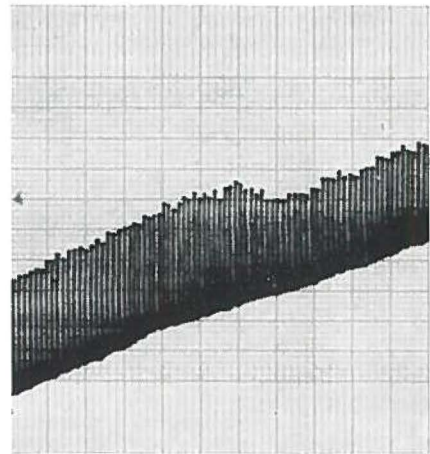
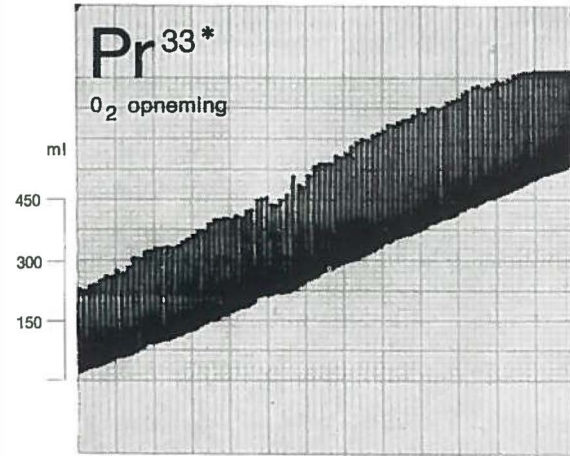
O = tijdelijk terugschieten van de ballon in de hoofdstam van de arteria pulmonalis.

X = artefakt tengevolge van doorspuiten van de kateter.

V = tijdelijk terugschieten van de kateteropening in de rechter ventrikel.

▽ okklusie

▽ déokklusie



55 min.

de arteria pulmonalis bleef nu tijdens de duur van de okklusie, die één uur werd voortgezet, ongeveer gelijk. In deze periode traden er ook geen afwijkingen op in het elektrocardiogram. De okklusie gaf evenmin aanleiding tot veranderingen van de druk in de aorta en de zuurstofopneming (fig. 12). Ook het hartminutenvolume bleef gelijk (3,5 l/min.), evenals de arteriële bloedgaswaarden.

## DISKUSSIE

Wanneer afwijkingen aan vaatanastomosen de bloedstroom in de gereïmplanteerde long belemmeren, daalt ook de *zuurstofopneming* van deze long. Davies<sup>70</sup> toonde door middel van bronchospirimetrie aan dat bij ernstige stenose van de gehele veneuze anastomose een verminderde zuurstofopneming in de desbetreffende long bestond. Op het angiogram werden in deze gevallen tekenen van een verminderde bloeddoorstroming gevonden. Uit het eigen bronchospirimetrische onderzoek blijkt echter dat een stenose uitsluitend van de bovenkwabsvenen niet gepaard gaat met een verminderde zuurstofopneming in dezelfde long. Bij spirometrisch onderzoek tijdens okklusie van de kontralaterale longtak werden evenmin afwijkingen in de zuurstofopneming geconstateerd. Hieruit volgt dat een stenose die uitsluitend de bovenkwabsvenen betreft weinig invloed heeft op de totale bloeddoorstroming in de gereïmplanteerde long.

De ernstige stoornissen die bij hond Pr 25 in de zuurstofopneming en de ventilatie werden gevonden, zijn te verklaren uit de afwijkingen die aan de bronchus bestonden. Van de gereïmplanteerde rechter long bleek bij bronchografie alleen de bovenkwab normaal te kunnen ventileren. Deze kwab nam voor 23% aan de totale ventilatie deel. Dit korrespondeert ongeveer met het aandeel van 18% dat Rahn<sup>187</sup> voor de rechter bovenkwab aangeeft. De bloedstroom in deze long verliep grotendeels via de niet geventileerde midden- en onderkwab. Dit verklaart de grote rechts-linkshunt, waarbij tweederde van de totale bloedstroom door de rechter long niet werd geventileerd. De bloedstroom door de normaal geventileerde bovenkwab was, door de stenose van de bovenkwabsarterie, zoals uit het angiogram bleek, sterk verminderd. Dit verklaart de relatief geringe zuurstofopneming in deze kwab: 8% van het totaal.

Alle gevallen met structurele defekten, ook die met een stenose van de bovenkwabsvenen, vertoonden bij okklusie een toeneming van de adempfrekwentie. Bij de honden zonder structurele defekten veranderde de adempfrekwentie bij deze procedure niet (pag. 65). Waarom bij normale honden tijdens een ballonokklusie de adempfrekwentie toeneemt<sup>207</sup> en bij honden met een longreïmplantatie alleen indien er afwijkingen bestaan, is niet duidelijk.

De *druk in de arteria pulmonalis* is geen goed criterium om afwijkingen van de circulatie in de gereïmplanteerde long aan te tonen. Indien structurele defekten aanleiding geven tot een volledige afsluiting van de circulatie door de gereïmplanteerde long kan op grond van de ligeringsproeven bij de controlehonden (pag. 61) een gemiddelde drukstijging van  $5 \pm 2,1$  mm Hg verwacht worden. Deze drukstijging is echter kleiner dan de standaardafwijking van de normale systolische druk in de arteria pulmonalis ( $20 \pm 5,3$  mm Hg, pag. 61). Structurele defekten in de rechter long, die eveneens aanleiding geven tot volledige afsluiting van de circulatie, veroorzaken een gemiddelde drukstijging van  $13 \pm 6$  mm Hg. De kans dat een verhoogde druk ontstaat wordt echter geringer in die gevallen, waarbij de circulatie door de gereïmplanteerde long niet volledig is afgesloten. Dit bleek ook uit de eigen resultaten, waarbij slechts één hond (Pr 37) een „verhoogde” druk in de arteria pulmonalis vertoonde. In dit geval betrof het inderdaad een zeer sterke circulatiebelemmering in de rechter long door een stenose van de arteriële anastomose.

Een okklusie van de kontralaterale longtak met een intravasale ballonkatheter werd alleen verdragen in gevallen met een stenose van de bovenkwabsvenen. De veranderingen in de druk verschilden hierbij niet duidelijk van die bij de honden zonder structurele defekten. Slechts in één geval (Pl 24) bestond er een verhoogde doorstromingsweerstand die eventueel door deze stenose veroorzaakt kon zijn. De overige honden hadden een stenose van de anastome van de arteria pulmonalis. Wanneer de normale longslagadertak wordt afgesloten en al het bloed door de vernauwde arterie moet stromen, ontstaat een sterke uitstroombemmering voor de rechter ventrikel.

Indien de stenose zeer nauw is, zoals in de gevallen Pr 35 en Pr 37, treedt een akute blokkade van de bloedstroom op en vindt er geen zuurstofopneming meer plaats. De systolische druk steeg hierbij in ongeveer 10 seconden tot 50% boven de uitgangswaarden, hetgeen te begrijpen valt uit de verhoogde kontraktiëkracht van de in dit stadium nog matig gerekte hartspiervezels. De uitstroombemmering was in de eigen gevallen zo ernstig, dat ook bij een verhoogde druk slechts weinig of geen bloed passeerde, hetgeen afgeleid kan worden uit het feit dat op de spirometrische curve geen zuurstofopneming meer werd waargenomen. Waarschijnlijk neemt het restvolume van het rechter hart toe en stijgt hierdoor de eind-diastolische druk in het rechter hart<sup>76</sup>. Er kan dan een snel progressieve dilatatie ontstaan. Tien tot vijftien seconden na de okklusie begon de eerst gestegen systolische druk te dalen tot zelfs beneden de uitgangswaarde. Dit beeld werd door Dotter<sup>76</sup> ook beschreven tijdens ballonokklusie bij normale honden indien de ballon uitpilde in de stam van de arteria pulmonalis en zodoende in sterke mate de uitstroming van het rechter hart belemmerde. Hij zag hierbij eerst een stijging van de systolische druk in de longslagader, die samenviel met een toeneming van de eind-diastolische druk van het rechter hart. In acht van zijn veertien gevallen steeg de eind-diastolische druk verder, terwijl de systolische druk daalde tot onder de uitgangswaarde.

Er zijn een aantal mogelijke oorzaken voor deze haast paradoxale sekundaire daling van de pulmonale systolische druk bij een ernstige uitstroombemmering van het rechter hart:

- 1 de snelle dilatatie leidt tot een zodanige overrekking van het rechter hart, dat de aanvankelijk gestegen kontraktiëkracht van de gerekte spiervezels weer afneemt (O. Frank<sup>98</sup>).
- 2 het diastolische volume van het rechter hart wordt zo groot dat zelfs bij een goede kontraktiliteit de systolische drukverhoging gering blijft (wet van Laplace: zie Rushmer<sup>191</sup>).
- 3 de dilatatie leidt tot een relatieve insufficiëntie van de pulmonaliskleppen.
- 4 de "output" van het rechter hart daalt bij de okklusie, waardoor ook de bloedtoevoer naar het linker hart sterk vermindert en een bloeddrukdaling optreedt in de aorta. Wiggers<sup>226</sup> meent, dat een vermindering van de coronaire doorstroming en de daarbij optredende depressie van het myocard een rol spelen bij de daling van de systolische druk in de arteria pulmonalis bij de ernstiger graden van stenose. Ook Dotter<sup>76</sup> wijst erop dat de rechter ventrikel pas gaat dekompen-  
seren als de "output" van de linker ventrikel daalt.

Het beloop van de diastolische druk in de arteria pulmonalis na okklusie vertoont eveneens een variërend aspekt, dat bepaald wordt door de reactie van het hart op de gewijzigde belasting en de coronaire bloedvoorziening. In een eerste fase ziet men de te verwachten stijging van de diastolische druk, welke soms die van de systolische druk overtreft (Pr 35), andermaal veel geringer blijft (Pr 37). Deze variaties van de polsdruk kunnen samenhangen met de mate van dilatatie van het rechter hart. De eerste fase gaat over in een tweede waarin, ongeveer acht seconden na

het begin van de systolische drukdaling, ook de diastolische druk vrij plotseling afneemt tot de uitgangswaarde (Pr 35) of zelfs tot een lager niveau (Pr 37). Deze eindwaarde wordt sneller bereikt dan die van de systolische druk. Waarschijnlijk moet men hier denken aan een akute decompensatie van de ventrikel tengevolge van de daling van de bloeddruk in de grote circulatie, de slechte coronaire doorstroming met progrediente dilatatie en insufficiëntie van de pulmonaliskleppen. De perifere polsdruk was in dit stadium slechts zeer gering.

Bij de déokklusie stegen, soms na een interval, de systolische en de diastolische druk aanvankelijk tot boven de uitgangswaarden om tenslotte weer geleidelijk tot normale waarden terug te keren.

Het interval van enkele minuten bij hond Pr 37 hangt wellicht samen met de trage ontleding van de ballon, die gevuld is met zeer visceuze kontrastvloeistof. Ook is het denkbaar dat het myocard enige tijd nodig heeft om zich, met de slechts zeer geleidelijk verbeterende coronairdoorbloeding, te herstellen.

Is de *stenose minder ernstig*, zoals bij hond Pr 33 en eventueel ook bij hond Pr 39, dan blijft tijdens de okklusie een geringe bloedstroom door de long nog wel mogelijk. Dat bij hond Pr 39 geen zuurstofopneming meer plaatsvond, kan verklaard worden door de volledige afsluiting van de gereïmplanteerde stambronchus. Hond Pr 33 daarentegen bleef tijdens de okklusie van de normale longtak nog zuurstof opnemen, hoewel in sterk verminderde mate.

Twaalf minuten na het begin van de okklusie stagneerde echter de zuurstofopneming plotseling en moest de okklusie snel worden opgeheven. De spirometrische curve in deze eindfase liet een plotselinge toeneming van het gasvolume in de spirometerklok zien, gevolgd door een apneu. Dit impliceert dat een deel van het intrathoracale gasvolume van de long naar de spirometerklok wordt uitgedreven. Deze duidelijke toeneming van het spirometervolume trad in twee (Pr 33, Pr 39) van de vier gevallen met pulmonaalstenose op. In de andere gevallen kwam het alleen tot ophouden van de zuurstofopneming zonder aperte volumestijging. Bij Pr 39 moet tijdens okklusie van de linker longtak peracuut een ernstige hypoxie van het hart zijn opgetreden, omdat tevens de rechter stambronchus was afgesloten en het bloed, dat direkt na de okklusie door de rechter long het linker hart en de coronairarteriën bereikte, geen zuurstof meer kon opnemen. De okklusie van de normale longtak moest in dit geval vrijwel onmiddellijk weer worden opgeheven. Deze plotselinge hypoxie van de hartspeer heeft hier waarschijnlijk een snelle links-decompensatie met sterke longstuwning en vermoedelijk ook dilatatie van het rechter hart veroorzaakt. Dit kan de uitdrijving van intrathoracaal gas verklaren. Aangezien de uitdrijving van intrathoracaal gas onmiddellijk voorafgaat aan de apneu, komt naast de mogelijke toeneming van intrathoracaal bloedvolume ook een verlies van een vooraf bestaande inspiratorisch gerichte basistonus van de ademspieren als oorzaak in aanmerking. Dat hypoxie als zodanig het ademniveau kan verhogen, is door Verzar <sup>216</sup> bij het konijn en de hond en door Harris <sup>120</sup> bij de kat waargenomen. Een regelmatig optredend verschijnsel is het echter niet <sup>210</sup>. Bij de uiteindelijke anoxische depressie van het ademcentrum zou een verlies van een dergelijke tonus kunnen samengaan met het verdwijnen van ritmische ademimpulsen.

In geval Pr 33 was het minuutvolume van het hart dat nog door de stenose geperst kon worden zodanig afgenomen, dat de zuurstofopneming daalde tot circa 30% van de oorspronkelijke waarde. Een progrediente weefselhypoxie moet hiervan het gevolg zijn. Het hart is gedurende twaalf minuten blijkbaar nog in staat geweest te funktioneren. Pas hierna ontwikkelde zich een bradycardie, vrijwel onmiddellijk gevolgd door een uitdrijving van intrathoracaal gas en even later door een apneu. Het drukbeloop in de arteria pulmonalis verschilde bij deze hond enigszins van

het beloop bij de honden met een *zeer ernstige* stenose. De snelle drukstijging in de eerste fase van de okklusie is hier eveneens verklaarbaar uit de verhoogde kontraktiekracht van de rechter ventrikel, als gevolg van het verhoogde restvolume, veroorzaakt door de uitstroombemmering. Een snel progressieve dilatatie van de rechter ventrikel treedt echter niet op, omdat passage van bloed door de stenose met een althans enigszins adequate verzorging van de hartspier nog mogelijk blijft. Het hartminutenvolume van de rechter ventrikel neemt echter tijdens de okklusie tot ongeveer een derde af, hetgeen uit de verminderde zuurstofopneming in deze periode is af te leiden. Geleidelijk dalen nu de systolische en de diastolische druk in de arteria pulmonalis. Aangezien de vullingsdruk niet kan zijn afgenomen, wijst dit op een verminderde kontraktiekracht van de rechter ventrikel.

Pas bij verdere progressie van de algemene hypoxie, die het gevolg is van de onvoldoende zuurstofopneming en gepaard moet gaan met melkzuurvorming en metabole acidose, ontstaat vrij plotseling een agonaal syndroom dat vrijwel identiek is met dat van de bovenbeschreven akute anoxie bij hond Pr 39.

Samenvattend blijkt dat het drukbeloop in de arteria pulmonalis tijdens ballonkateterokklusie in alle vier gevallen met een stenose van de arteriële anastomose kenmerken van een uitstroombemmering van de rechter ventrikel vertoont. De symptomen bij een geval met minder ernstige stenose zijn van soortgelijke, doch lichtere graad. Later kon aangetoond worden dat na het operatief opheffen van de pulmonaalstenose, behalve een verhoogde vaatweerstand, geen afwijkingen meer bestonden in de funktie van de gereïmplanteerde long. Dit is een argument te meer voor de opvatting dat stoornissen in de funktie van een gereïmplanteerde long, afgezien van een verhoogde vaatweerstand, bepaald worden door anatomische afwijkingen aan de vaat- of bronchusanastomosen.





# het longfysiologische onderzoek

## Samenvatting en konklusies

Het patho-fysiologische gedeelte van dit onderzoek laat met betrekking tot de tweede probleemstelling van dit proefschrift, de volgende konklusies toe.

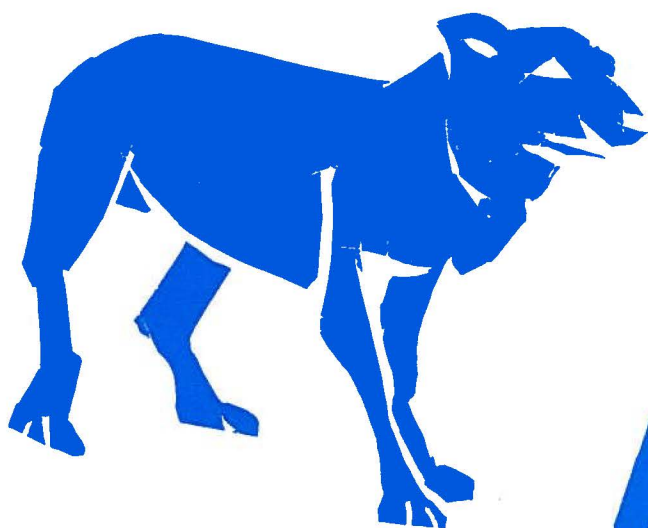
Indien bij het naonderzoek onderscheid gemaakt wordt tussen honden *zonder* en *met* afwijkingen aan de anastomosen van de gereïmplanteerde long, kan worden vastgesteld dat de stoornissen die in de rechts-linksverdeling van de ventilatie en zuurstofopneming na reïmpantatie van een long optreden, verklaard worden door afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen.

Zoals uit het eerste gedeelte van dit proefschrift is gebleken, kunnen de meeste van deze afwijkingen door een juiste operatietechniek worden voorkomen.

De honden met een gereïmplanteerde long *zonder* afwijkingen aan de anastomosen hebben een normale verdeling van de zuurstofopneming en de ventilatie, alsmede normale arteriële bloedgaswaarden. Bovendien is de gereïmplanteerde long in staat om tijdens uitschakeling van de circulatie in de normale long de totale zuurstofopneming van beide longen over te nemen. Het vaatbed van de gereïmplanteerde long blijkt bij deze sterk toegenomen bloedstroom echter wel een verhoogde weerstand te hebben in vergelijking met normale longen. Deze afwijking is waarschijnlijk langzaam progressief.

De direkte oorzaak van de weerstandsverhoging in de gereïmplanteerde long is niet bekend. Uit theoretische overwegingen is het niet aannemelijk dat dit kan worden verklaard door vasokonstriktie uitsluitend op basis van denervatie van deze long. Het moet echter mogelijk geacht worden dat activiteit van de autonome ganglia in de long of hypersensibiliteit van gedenerveerd glad spierweefsel een vasokonstriktie tot gevolg heeft. De onderbreking van de bronchiale circulatie en de hiermee gepaard gaande relatieve ischemie van de vaatwanden kunnen eveneens een rol spelen. Een definitieve konklusie over de oorzaak van de verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long zal pas mogelijk zijn nadat een uitgebreid onderzoek het belang van elk van de genoemde factoren heeft aangetoond.

PL15  
PL26  
PL28



PR3

PR3  
PR3



# derde deel

**kontralaterale pneumektomie**



## hoofdstuk VI

# funktie van de gereïmplanteerde long na kontralaterale pneumektomie

### Inleiding en literatuuroverzicht

Uit het naonderzoek is gebleken dat bij een goed herstel van de anastomosen van de arteria pulmonalis, de venae pulmonales en de bronchus de gereïmplanteerde long een normaal aandeel kan hebben in de zuurstofopneming en de ventilatie. Bovendien bleek dat in deze gevallen een onderbreking van de circulatie in de kontralaterale long, door middel van een ballonokklusie, vier tot veertien maanden na reïmpantatie, werd verdragen. Bij sommige honden ontstond hierbij een abnormaal sterke drukstijging in de arteria pulmonalis, welke wijst op een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long. Hoewel men dus op grond van deze proeven mag aannemen dat bij uitschakeling van de funktie van de normale long de gereïmplanteerde long de totale zuurstofopneming kan verzorgen, rijst toch de vraag of de gereïmplanteerde long, die na de denervatie noch via afferente noch via efferente autonome zenuwvezels in verbinding staat met de rest van het lichaam, de normale gaswisseling tot stand kan brengen. Op deze vraag krijgt men afdoende antwoord indien de kontralaterale long wordt geresceerd. In dit hoofdstuk worden de resultaten van dit experiment vermeld.

De volgende tabel geeft een overzicht van de in de literatuur vermelde gevallen, (tabel 14) waaruit blijkt dat een hond met een gereïmplanteerde long slechts zelden de uitschakeling van de normale long overleefde.

De auteurs geven verschillende verklaringen voor de doodsoorzaak bij deze honden bij wie slechts een gereïmplanteerde long overblijft.

tabel 14. Resultaten van uitschakeling van de kontralaterale long.

		kontralaterale pneumektomie	kontralaterale pneumektomie in etappes	kontralaterale ligering art. pulm.	aantal overlevende honden
Hardin <sup>113</sup>	1954	5	—	—	2
Faber <sup>91</sup>	1958	7	—	—	geen
Blumenstock <sup>24</sup>	1961	1	—	—	1
Linberg <sup>145</sup>	1961	1	—	—	geen
Bücherl <sup>45</sup>	1961	—	—	11	geen
Yeh <sup>229</sup>	1962	4	—	—	geen
Hardy <sup>115</sup>	1963	11	—	8	6
Nigro <sup>167, 168</sup>	1963	1	7	—	3
Haglin <sup>104</sup>	1963	34	—	—	3
Shaw <sup>197</sup>	1964	3	4	—	2
Duvoisin <sup>79</sup>	1964	7	—	—	5
Christiansen <sup>55</sup>	1965	—	—	17	geen

Hardy <sup>117</sup> die in drie gevallen een kontralaterale pneumektomie verrichtte, vond hierbij direkt in aansluiting aan de ingreep een langzame diepe ademhaling met een lange pauze na de expiratie, waarbij de hulpademhalingsspieren werden gebruikt. Deze honden gingen na korte tijd dood. Indien hij een klein gedeelte van de normale long intact liet, bleef de ademhaling normaal. Deze honden sukkumbeerden niet. Hij konkludeerde uit deze waarnemingen dat na een reïmplantatie de ademhaling alleen vanuit normaal longweefsel reflektorisch geregeld kan worden. Na resectie van de normale long zou de gereïmplanteerde long alléén niet in staat zijn een sufficiënte ademhaling te reguleren. Uit latere onderzoeken van Hardy <sup>115</sup> bleek dat, indien de kontralaterale pneumektomie een half jaar na de reïmplantatie werd uitgevoerd, de honden normaal ademden en in leven bleven. Dit zou dan verklaard moeten worden doordat in de tussenliggende periode regeneratie van zenuwvezels was opgetreden. Hiermee in tegenspraak is echter dat bij deze honden de Hering - Breuer reflex niet kon worden opgewekt.

Bücherl <sup>45</sup> verrichtte bij elf honden direkt in aansluiting aan een longreïmplantatie een ligering van de kontralaterale longslagadertak. Geen van deze honden overleefde de ingreep. Bücherl trok hieruit de konklusie dat voor regulering van een normale ademhaling behalve een intakte innervatie en ventilatie ook nog een normale circulatie in de long moet bestaan. Aangezien honden vier maanden na een longreïmplantatie een onderbinding van de kontralaterale longslagadertak wel verdroegen, nam ook hij aan dat regeneratie van zenuwvezels was opgetreden. Howard <sup>128</sup> nam na totale denervatie van beide longen een insufficiënte ademhaling waar. Hij veronderstelde dat het medullaire ademcentrum waarschijnlijk niet in staat is om zonder afferente impulsen goed te functioneren. Hij sprak hierbij van een ademhalingsparalyse.

Andere auteurs konden na een kontralaterale pneumektomie bij honden met een longreïmplantatie echter deze respiratoire paralyse, die onmiddellijk na de operatie optrad, niet vaststellen.

Zo beschreef Hardin <sup>113</sup> twee honden die na een homoiotransplantatie en aansluitende kontralaterale pneumektomie deze ingreep respectievelijk zes en negen dagen met een normale ademhaling overleefden. Faber <sup>91</sup> vermeldde een normale ademhaling na een kontralaterale pneumektomie waarbij de longreïmplantatie één tot drie weken eerder was uitgevoerd. Blumenstock <sup>24</sup> vermeldde overleving van een hond die een kontralaterale pneumektomie onderging drie maanden na een long-

reïmplantatie. Deze hond had een normale ademhaling en werd voor onderzoek één week later opgeofferd. Yeh <sup>229</sup> beschreef een hond die dertien dagen uitsluitend op een gereïmplanteerde long leefde. Hij nam aan dat de dood van dit proefdier uiteindelijk het gevolg was van een akkumulatie van bronchussekreten. Volgens Yeh zou dit in verband staan met het verdwijnen van de hoestreflex in de gereïmplanteerde long.

Nigro <sup>167</sup> vond bij één hond na de kontralaterale pneumektomie een pulmonale hypertensie. Deze hond sukkumbeerde twee dagen na de operatie. Hij veronderstelde dat de dood was veroorzaakt door een akute overbelasting van de rechter ventrikel. Hierna verrichtte hij bij zeven honden met een gereïmplanteerde long de kontralaterale pneumektomie in etappes, om de rechter ventrikel gelegenheid te geven zich geleidelijk aan de pulmonale hypertensie aan te passen. Twee van de zeven honden bleven in leven. Hij trok hieruit de konklusie dat de pulmonale hypertensie, die na een kontralaterale pneumektomie bij al zijn honden optrad, waarschijnlijk de oorzaak was van de dood.

Haglin <sup>104</sup> verrichtte een kontralaterale pneumektomie bij 34 honden 1 week tot 2 jaar na een longreïmplantatie; 31 honden sukkumbeerden aan deze ingreep, meestal onder het beeld van een pulmonale hypertensie met longoedeem. Bij drie overlevende honden was na respectievelijk 5 weken, 29 en 32 maanden de systolische druk in de rechter ventrikel slechts matig verhoogd en bleef in al deze gevallen beneden 35 mm Hg.

Haglin <sup>105</sup> verrichtte eveneens bij elf apen twee jaar na een longreïmplantatie een kontralaterale pneumektomie. Hiervan bleven acht apen in leven terwijl geen van deze dieren een pulmonale hypertensie kreeg. De gemiddelde druk in de arteria pulmonalis steeg in deze gevallen niet meer dan 8 mm Hg. Deze proeven van Haglin suggereren dat de aanwezigheid van een pulmonale hypertensie inderdaad een belangrijke oorzaak voor de dood na een kontralaterale pneumektomie zou kunnen zijn. De beide auteurs <sup>104, 167</sup> nemen aan, dat de pulmonale hypertensie bij honden veroorzaakt wordt door een vasokonstriktie die als gevolg van de denervatie van de gereïmplanteerde long zou optreden. In dezelfde richting zouden ook de resultaten van de onderzoeken van Benfield <sup>10</sup> kunnen wijzen. Hij denerveerde bij honden één long door alle structuren rond de hilus door te snijden. Tien weken tot 31 maanden later deed hij een kontralaterale pneumektomie. De eerste twee honden sukkumbeerden. Hierna bleven er acht in leven. Dit werd waarschijnlijk bereikt door een intensieve nabehandeling. De honden kregen onder meer gedurende achtenveertig uur zuurstof te ademen. In deze gevallen trad een drukstijging in de arteria pulmonalis op van 18 tot 50<sup>0</sup>%. Deze druk daalde in het postoperatieve beloop.

Nigro <sup>167</sup> wees nog op andere mogelijke oorzaken zoals de onderbreking van de bronciale circulatie en insufficiëntie van de lymfecirculatie. Een nader onderzoek naar de invloed van deze beide factoren is in de literatuur nog niet vermeld. Na een kontralaterale pneumektomie kán de dood het gevolg zijn van deze meer funktionele afwijkingen. De vraag is ook in hoeverre de dood veroorzaakt wordt door anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen.

Duvoisin <sup>79</sup> toonde aan dat maar weinig honden sukkumbeerden aan een kontralaterale pneumektomie indien deze ingreep werd verricht bij honden zonder structurele defekten aan de anastomosen. Zo bleven in zijn serie van zeven honden er vijf na een kontralaterale pneumektomie in leven. Dit is een belangrijk feit voor de beoordeling van de resultaten van de andere auteurs die deze selectie niet hebben toegepast. Een volledige verklaring voor de hoge mortaliteit na de kontralaterale pneumektomie kan dit echter niet zijn, aangezien ook verschillende honden werden beschreven die aan deze ingreep zijn gesukkumbeerd zonder dat structurele defekten konden worden aangetoond.

## Eigen onderzoek

Teneinde een bijdrage te leveren tot de analyse van de doodsoorzaak na pneumektomie bij honden die slechts op een gereïmplanteerde long leven werd de operatie verricht bij die honden waarbij met het voorafgaande onderzoek geen afwijkingen aan vaat- en bronchusanastomosen waren gevonden.

Om een indruk te krijgen van de veranderingen die na een kontralaterale pneumektomie optreden, werd het ademhalingspatroon in de eerste periode na de operatie geobserveerd, de arteriële bloedgaswaarden bepaald en werd de druk in de arteria pulmonalis gemeten.

Ter beoordeling van de verkregen resultaten werden deze vergeleken met de resultaten bij een controlegroep van tien „normale” honden waarbij een pneumektomie werd verricht.

## OPERATIE

Voor technische gegevens betreffende de voorbereiding, de narcose, de thoracotomie en de resectie van de long zij verwezen naar hoofdstuk I. Bij de resectie worden de arteria pulmonalis en de venae pulmonales geligeerd. De bronchusstomp wordt gesloten met geknoopte hechtingen volgens Sweet (atraumatisch hechtmateriaal mersilene 3 x 0) waarna de stomp met pleura parietale bedekt wordt. Een thoraxdrain wordt achtergelaten, die na sluiting van de thorax en goede ontplooiing van de long wordt verwijderd.

## NABEHANDELING

Alle honden met een gereïmplanteerde long werden postoperatief gedigitaliseerd op geleide van het volgende schema: tijdens de pneumektomie 0,5 mg Lanatoside C (cedilanide) intraveneus; na 4 uur 0,3 mg en na 8 uur 0,3 mg intramusculair. Hierna werd de eerste drie weken dagelijks een onderhoudsdosis gegeven van 0,2 mg cedilanide intramusculair. Deze dosering was berekend voor honden met een gewicht van  $\pm 20$  kg.

Gedurende de eerste postoperatieve weken werden dagelijks peniciline (80.000 E) en streptomycine (0,5 g) intramusculair toegediend.

## METHODEN

De methoden die voor de bepaling van de arteriële bloedgaswaarden werden gebruikt zijn beschreven op pag. 48.

Voor en na de operatie werden bij spontane ademhaling arteriële bloedmonsters afgenomen; de eerste week na de operatie zo mogelijk dagelijks.

Daarna werden gedurende twee maanden de monsters wekelijks afgenomen.

Voor de apparatuur gebruikt voor het meten van de drukken in de arteria pulmonalis zij verwezen naar hoofdstuk V.

De polyvinylchloridekateter die voor de drukmeting in de arteria pulmonalis was opgeschoven bleef hierin na de kontralaterale pneumektomie liggen. Het proximale einde werd afgesloten door het dicht te branden en daarna door middel van een ligatuur nog eens extra verzekerd. Dit einde wordt subcutaan in de hals begraven. Door openen van de oude incisie kan op ieder gewenst moment de kateter weer te voorschijn gehaald worden zodat de druk in de arteria pulmonalis regelmatig kan worden gecontroleerd.

De druk in de arteria pulmonalis werd bepaald: vóór de thoracotomie na ligering van de normale longslagader en na beëindiging van de operatie.

De eerste vier weken werd de druk eenmaal per week geregistreerd, hierna eenmaal per maand.

## RESULTATEN

Negen honden, waarbij met angiografie en bronchografie geen structurele afwijkingen waren aangetoond, kwamen in aanmerking voor een kontralaterale pneumektomie. Hiervan hadden zes honden een linkszijdige en drie een rechtszijdige longreïmplantatie ondergaan. Vijf van de negen honden overleefden de kontralaterale pneumektomie langer dan twee maanden terwijl één hond (Pl 15), die 8 maanden eerder was geopereerd, zelfs langer dan tien maanden in leven bleef. Twee honden sukkumbeerden na 12 uur, één 36 uur na deze ingreep. (tabel 15). Van de kontrolegroep van tien normale honden waarbij een pneumektomie werd verricht, overleden er drie.

tabel 15 Kontralaterale pneumektomie

hond no.	duur van overleving	afwijkingen bij obduktie
Pl 15	> 10 mnd	
Pl 17	12 uur	stenose bovenkwabsvenen
Pl 20	12 uur	geen
Pl 24	36 uur	stenose bovenkwabsvenen
Pl 26	> 2 mnd	
Pl 28	> 2 mnd	
Pr 33*	> 2 mnd	
Pr 36	> 2 mnd	
Pr 38	> 2 mnd	

### *Postoperatief beloop en arteriële bloedgaswaarden (fig. 12 pag. 95)*

In zes gevallen was de ademhaling na de kontralaterale pneumektomie normaal. Bij drie honden (Pl 17, Pl 24, Pr 38) werd het patroon van langzame en diepe ademhaling gezien, waarbij de hulpademhalingsspieren werden gebruikt. Twee van deze honden (Pl 17, Pl 24) sukkumbeerden. De derde hond (Pr 38) is echter blijven leven; de ademhaling was enkele dagen later spontaan weer normaal geworden. Wanneer de hond direkt na operatie op de zijde van de gereïmplanteerde long werd gelegd, werden de ademhaling en oxygenatie slechter. De toestand verbeterde als de hond op de andere zijde werd gelegd. Waarschijnlijk drukt bij ligging op de zijde van de gereïmplanteerde long het gewicht van het hart op de long, mede doordat het mediastinum bij deze dieren zeer dun en instabiel is, waardoor de long onvoldoende ontplooiingsmogelijkheid heeft.

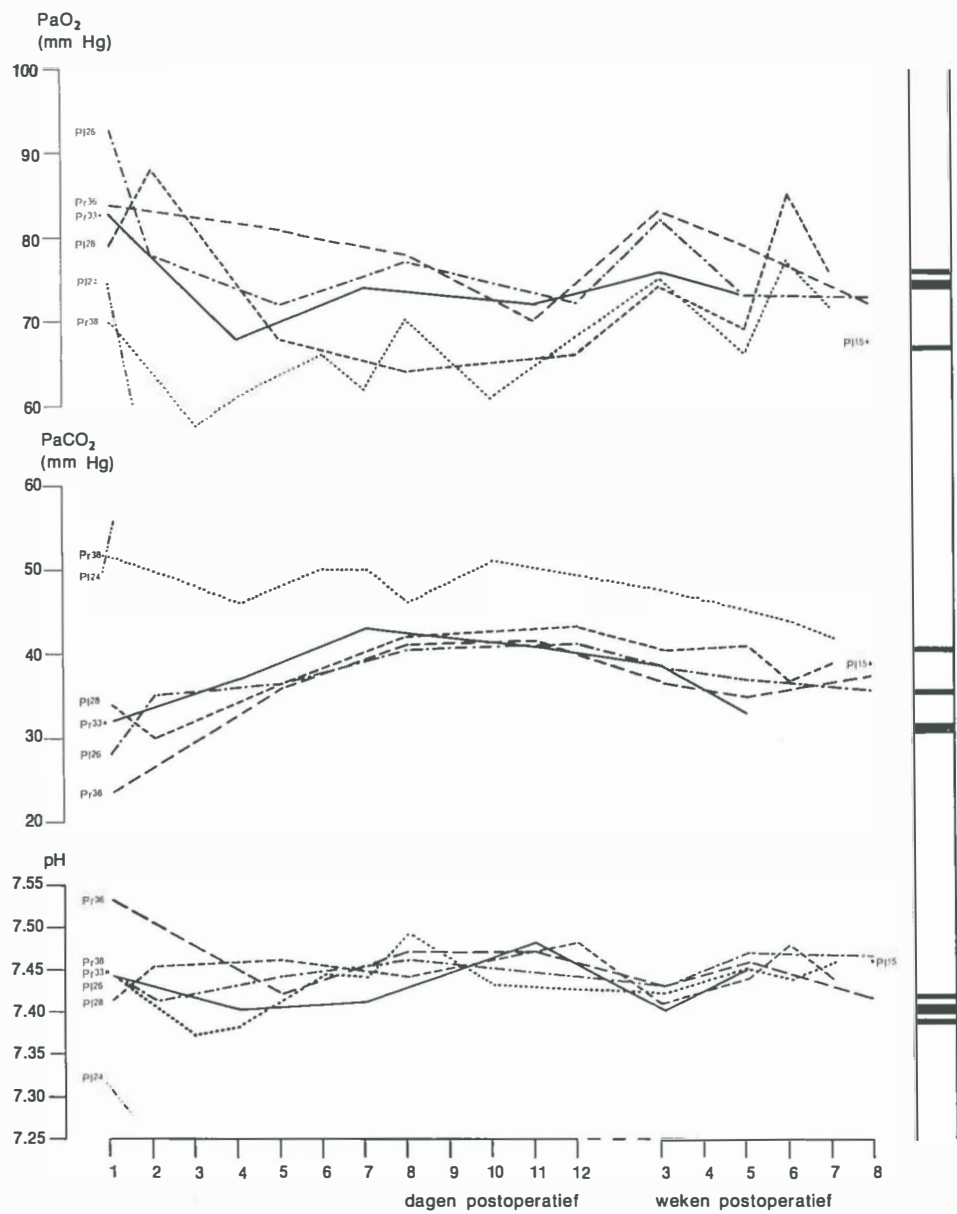
Nadere details betreffende de honden:

Hond Pl 15 Dit was de eerste overlevende hond na een kontralaterale pneumektomie. Er werden hierbij geen bloedgaswaarden voor en na operatie bepaald. Tien maanden na de kontralaterale pneumektomie was de arteriële zuurstofspanning duidelijk te laag ( $\text{PaO}_2$  68 mm Hg), terwijl een normale koolzuurspanning ( $\text{PaCO}_2$  38 mm Hg) gevonden werd.

- Hond Pl 17      Direct na de operatie werd een langzame en diepe ademhaling gezien. Er werden geen bloedgaswaarden bepaald. De ochtend na de operatie was de hond gesukkumbeerd. Bij sectie bleek er een ernstige stenose van de bovenkwabsvenen te bestaan. Waarschijnlijk heeft alleen de linker onderkwab goed gefunctioneerd.
- Hond Pl 20      Direct na de operatie bleek de zuurstofspanning zowel tijdens lucht-ademen ( $\text{PaO}_2$  76 mm Hg) als tijdens zuurstofademen ( $\text{PaO}_2$  490 mm Hg) te laag te zijn. De koolzuurspanning was licht verhoogd ( $\text{PaCO}_2$  46 mm Hg). De druk in de arteria pulmonalis was sterk gestegen (60/24 mm Hg). Een dag na operatie sukkumbeerde de hond. Bij sectie werd hiervoor geen oorzaak gevonden.
- Hond Pl 24      Direct na de operatie waren de arteriële bloedgaswaarden normaal ( $\text{PaO}_2$  92 mm Hg;  $\text{PaCO}_2$  42 mm Hg). Aanvankelijk bestond er een sterke metabole acidose (pH 7,14); deze werd bestreden met een infuus van bicarbonaat waarmee een pH van 7,29 werd bereikt. Twaalf uur na de operatie verkeerde de hond in shock. Er bestond een langzaam en diep respiratiepatroon, waarbij de hulpademhalings-spijeren werden gebruikt. Klinische verbetering werd verkregen door intraveneuze toediening van een dextranpreparaat (Rheomacrodex) en bloed. Tevens werd via een neuskateter zuurstof toegediend. Bij auskultatie werd een inspiratoire stridor gehoord. In de trachea en bronchus werd echter bij afzuigen vrijwel geen sereet gevonden. De dyspneu nam geleidelijk toe. De druk in de rechter ventrikel bedroeg nu systolisch 73 mm Hg. De volgende dag was de hond gesukkumbeerd. Bij sectie werd een ernstige stenose van de bovenkwabsvene aangetoond. Een bronchusobstructie kon niet worden vastgesteld.
- Hond Pl 26      Direct na operatie bestond er bij hond Pl 26 een duidelijk te lage  
Pl 28      zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$  73 mm Hg), niettegenstaande het feit dat  
Pr 33\*      deze hond gezien de lage koolzuurspanning ( $\text{PaCO}_2$  30 mm Hg)  
Pr 36      hyperventileerde. Bij hond Pl 28 bleek na de ingreep de zuurstof-  
spanning ( $\text{PaO}_2$  89 mm Hg) nauwelijks gestoord te zijn, ondanks  
een hypoventilatie ( $\text{PaCO}_2$  52 mm Hg), waarschijnlijk omdat dit  
bloedmonster, wegens de sterke onrust van de hond na beëindigen  
van de narcose, vrij kort na het zuurstofademen was afgenomen.  
Bij hond Pr 33\* werd een normale zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$  90 mm  
Hg) gevonden. Gezien de lage koolzuurspanning ( $\text{PaCO}_2$  29 mm Hg)  
bestond er een duidelijke hyperventilatie.  
Bij hond Pr 36 was direct na de operatie de zuurstofspanning sterk  
gestoord ( $\text{PaO}_2$  55 mm Hg), en de koolzuurspanning normaal ( $\text{PaCO}_2$   
36 mm Hg). Deze lage zuurstofspanning was enerzijds het gevolg  
van een rechts-linksshunt ( $\text{PaO}_2$  tijdens  $\text{O}_2$  ademen 285 mm Hg),  
met misschien daarbij een abnormale ventilatie-perfusie verhouding.  
In de daarna volgende postoperatieve fase vertoonden deze vier  
honden een ongeveer gelijk beloop van de bloedgaswaarden. De te  
lage zuurstofspanningen werden in de volgende dagen vrijwel nor-  
maal; de lage koolzuurspanning wees er echter op dat dit door een  
hyperventilatie werd bereikt. Na herstel van een normaal ventilatie-  
patroon daalde ook de zuurstofspanning. Deze steeg weer in de  
tweede week, maar stabiliseerde zich in de daaropvolgende weken  
op een te laag niveau (fig. 12). Na acht weken bestond bij alle zes  
honden nog een te lage zuurstofspanning; de koolzuurspanning was  
normaal.



fig. 12 Arteriële bloedgasspanningen en pH na kontralaterale pneumektomie bij honden met eenzijdige long-reïmplantatie (in kolom vergelijkbare waarden 4 maanden na eenzijdige pneumektomie bij normale honden).



Hond Pr 38      Direkt na de operatie was de zuurstofspanning een weinig te laag (PaO<sub>2</sub> 82 mm Hg). Er bestond tevens een geringe hypoventilatie (PaCO<sub>2</sub> 45 mm Hg).

De eerste dagen na de kontralaterale pneumektomie bestond er een langzaam en diep respiratiepatroon, waarbij de hulpademhalingspijpen werden gebruikt. De bloedgaswaarden wezen nog steeds op een hypoventilatie (fig. 12). Na de derde dag werd de ademhaling normaal en verbeterden de bloedgaswaarden. De curven van de zuurstof- en de koolzuurspanning verliepen parallel met die van de vorige groep honden. Het niveau van de koolzuurspanning lag echter hoger en dat van de zuurstofspanning lager. Na acht weken was ook bij deze hond de zuurstofspanning nog te laag, doch de koolzuurspanning viel binnen de normale grenzen.

Een overzicht van de arteriële bloedgaswaarden in het verdere postoperatieve beloop bij deze honden wordt in fig. 12 gegeven.

Samenvattend kan worden geconstateerd, dat er bij al de zes honden die een kontralaterale pneumektomie overleefden na twee maanden, en bij één hond zelfs na tien maanden, een verlaagde zuurstofspanning in het arteriële bloed bestond. Bij de kontrolegroep van vier normale honden vier maanden na een pneumektomie bleek echter dat de zuurstofspanning in gelijke mate verlaagd was (fig. 12).

*De druk in de arteria pulmonalis na een kontralaterale pneumektomie*

Bij zeven honden na een longreïmplantatie en bij vijf normale honden kon de druk in de arteria pulmonalis na een pneumektomie worden vervolgd (tabel 16).

tabel 16      De systolische/diastolische en gemiddelde (mean) druk in de arteria pulmonalis (mm Hg)  
 groep A      vóór en na kontralaterale pneumektomie bij honden met gereïmplanteerde linker (Pl) en rechter (Pr) long  
 groep B      vóór en na pneumektomie bij normale honden met behoud van linker (NI) of rechter (Nr) long

hond no.	vóór operatie	na ligeren	direkt	tijd na pneumektomie (weken)							4 mnd
				1	2	3	4	6	10		
A											
PI 20	30/7	54/27 (39)	60/24								
PI 24	25/9	21/4 (13)	18/9	72							
PI 26	15/7	30/27 (28)	24/19	26/10	33/15	48	51	54/15	36/21 (27)		
PI 28	21/4	27/15 (21)	27/15	36/9	48/18	55/15	54/18	51/18	45/15 (22)		
Pr 33*	12/3	28/10 (19)	—	28/13	—	45/6	33/6	33/6	30/6 (20)		
Pr 36	24/15	54/18 (30)	—	39	28/7	66	54	60	54/18 (28)		
Pr 38	27/5	45/15 (27)	21/5	36/12	42	33	30/9	30/12	42/15 (20)		
B											
NI 4	25/6	36/18 (22)	30/5								28
NI 5	28/12	45/20 (30)	24/12								23/6 (1)
NI 8	15/5	23/13 (17)	22/5								30/9 (1)
Nr 9	10/5	27/20 (23)	10/5								27/9 (1)
Nr 10	25/6	39/30 (34)	35/25								33/15 (2)

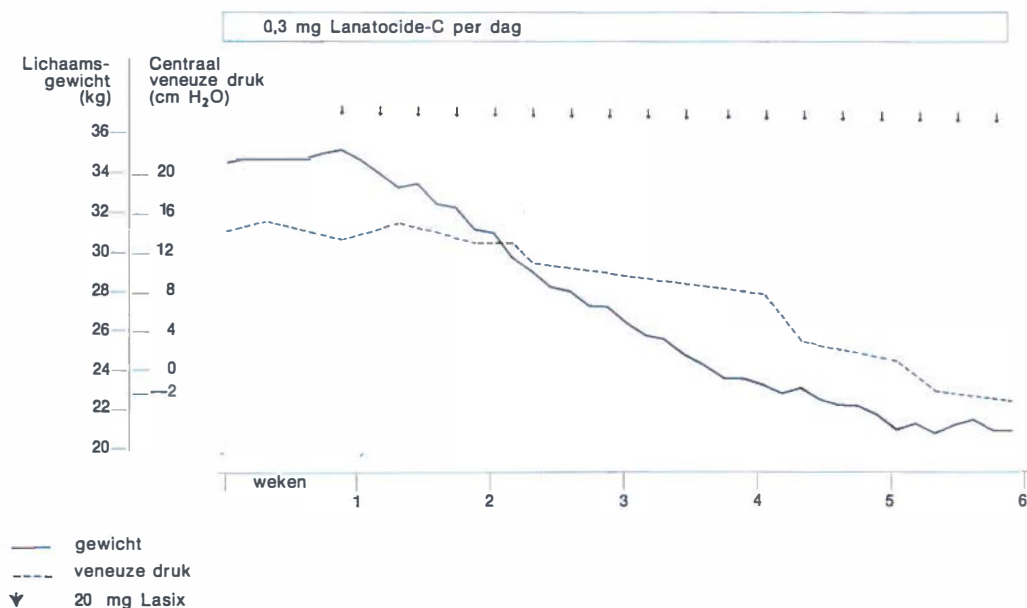
- Hond Pl 15 Dit waren de eerste honden die een kontralaterale pneumektomie  
Pl 17 ondergingen. Hierbij werden geen drukmetingen tijdens en na de  
operatie verricht. Eén hond (Pl 15) bleef leven en werd vier maan-  
den na de ingreep gekateteriseerd. Hierbij werd een druk in de  
arteria pulmonalis geregistreerd van 35/17 mm Hg, met een gemid-  
delde van 22 mm Hg.
- Hond Pl 20 Direkt na de operatie was de druk in de arteria pulmonalis zeer  
hoog (60/24 mm Hg). De dag na operatie sukkumbeerde de hond.  
Bij sectie werden geen afwijkingen gevonden die de dood konden  
verklaren.
- Hond Pl 24 Tijdens en direkt na de operatie was de druk in de arteria pulmonalis  
wat laag. Deze liep de eerste postoperatieve dag op tot een systo-  
lische druk van 72 mm Hg. Er bestond toen tevens een duidelijke  
hypoxie (PaO<sub>2</sub> 60 mm Hg).
- Hond Pl 26 Deze honden vertoonden een ongeveer gelijk systolisch drukbeloop.  
Pl 28 In de eerste postoperatieve weken steeg de druk geleidelijk tot bo-  
ven de waarden gevonden bij ligering van de normale longslagader-  
tak. Twee maanden na de kontralaterale pneumektomie was de  
Pr 33\* druk echter weer gedaald tot dit niveau. Alleen bij hond Pl 28 bleef  
Pr 36 de druk hoger dan na ligeren.  
Pr 38 Het diastolische drukbeloop is niet goed aan te geven, aangezien  
vaak alleen de druk in de rechter ventrikel kon worden geregis-  
treerd. In de gevallen waarbij de druk in de arteria pulmonalis wel  
kon worden gemeten, vertoonden na twee maanden de diastolische  
en de gemiddelde druk geen belangrijke veranderingen ten opzichte  
van de uitgangswaarde tijdens de ligering.

In de kontrolegroep van normale honden met een pneumektomie werd de druk in de arteria pulmonalis in het postoperatieve beloop niet regelmatig ver-  
volgd. In de vierde maand na de operatie werden deze drukken bij vier honden  
bepaald. De systolische druk bedroeg gemiddeld 28 mm Hg, de diastolische  
gemiddeld 10 mm Hg met een "mean" druk van gemiddeld 18 mm Hg.

Twee maanden na de kontralaterale pneumektomie bedroegen de gemiddelde waar-  
den voor de groep van zes overlevende honden na een longreïmplantatie respek-  
tiefelijk 41 mm Hg, 15 mm Hg en 24 mm Hg. Voor een juiste vergelijking zou men  
een onderscheid moeten maken tussen de honden met een rechter long en de  
honden met een linker long. De aantallen zijn dan echter te klein om konklusies  
te mogen trekken.

Van belang zijn de bevindingen die bij de langst levende hond Pl 15, tien maanden  
na een kontralaterale pneumektomie, werden gedaan. Deze hond was steeds in een  
goede konditie geweest. Na vier maanden was de druk in de arteria pulmonalis  
verhoogd (35/17 mm Hg), terwijl in het rechter atrium een normale druk (2 mm  
Hg) gevonden werd. Tien maanden na de kontralaterale pneumektomie kwam de  
hond opnieuw voor onderzoek. Er werd een lichte dyspneu opgemerkt. Fysisch-  
diagnostisch werden aan de long geen afwijkingen gevonden. De thoraxfoto liet een  
normaal longbeeld zien, de hartschaduw was echter zeer groot. De hond had een  
sterk opgezette buik met tekenen van een ascites. De druk in de arteria pulmonalis  
bedroeg nu 45/19 mm Hg, terwijl de druk in het rechter atrium gestegen was tot  
15 mm Hg. De diagnose werd gesteld op een decompensatie van de rechter ventri-  
kel. De hond werd hiervoor behandeld (fig. 13) met digitalis en diuretica. Hiermee  
nam het gewicht van de hond ongeveer 14 kg. af, de ascites verdween terwijl de  
veneuze druk daalde tot de norm. De druk in de arteria pulmonalis bedroeg toen  
30/19 mm Hg.

fig. 13 Hond PI 15. Daling van het lichaamsgewicht en van de centraal veneuze druk bij het verdwijnen van ascites door behandeling van de rechtsdekompensatie.



## DISKUSSIE

In het eigen onderzoek bleek de primaire operatiemortaliteit na een pneumektomie bij de „normale” honden en bij honden met een longreïmplantatie beide ongeveer dertig procent te zijn. Het is dus mogelijk dat de primaire oorzaak van de dood bij de honden met een gereïmplanteerde long dezelfde is als die bij „normale” honden na een pneumektomie. Daar de controlegroep klein is zou dit een toevalsbevinding kunnen zijn, maar er zijn toch argumenten die het tegendeel doen vermoeden. Alhoewel de primaire operatiemortaliteit na een pneumektomie bij een hond hoog is, is vergeleken met de resultaten in de literatuur (pag. 90) de mortaliteit na de kontralaterale pneumektomie in de eigen groep relatief gering.

Dit kan misschien verklaard worden door de zorgvuldige selectie van de honden. Duvoisin<sup>79</sup> had bij zijn honden zonder afwijking aan de gereïmplanteerde long ook een lage mortaliteit na een kontralaterale pneumektomie. Geen van de andere auteurs heeft een dergelijke vóórselectie verricht. De hoge mortaliteit in hun series kan echter slechts gedeeltelijk door de aanwezigheid van structurele defekten verklaard worden, aangezien bij een groot aantal van deze honden bij obduktie geen afwijkingen werden gevonden. Er moeten dus nog andere factoren zijn die de dood na een kontralaterale pneumektomie veroorzaken.

Nagegaan zal nu worden in hoeverre de door de verschillende auteurs beschreven doodsoorzaken ook in onze gevallen zijn opgetreden.

De langzame diepe ademhaling, door Hardy waargenomen, kan wat de vorm betreft inderdaad doen denken aan de ademhaling die na onderbreking van de afferente vezels in de nervi vagi optreedt. De aktiviteit der hulpademhalingspiers past minder goed in dit patroon. Het is bovendien bekend dat de verlangzaming van de ademhaling, die na doorsnijding van de nervus vagus aanvankelijk optreedt, na korte tijd verdwijnt<sup>35, 196</sup>. Blijkbaar kunnen efferente impulsen uit de ademspieren vicariërend inspringen en weer een normaal ritme tot stand brengen<sup>196</sup>. De blijvende langzame ademhaling die men vroeger vond na dubbelzijdige cervicale vagotomie, was een gevolg van obstructie van de stemspleet. Vermijdt men de doorsnijding van de laryngeale vagusvezels, dan treedt deze niet op. Wel kan men zich afvragen of in Hardy's en in de eigen proeven een andere vorm van obstructie de blijvende langzame ademhaling en de tekenen van dyspneu kan verklaren.

Hond Pl 24 vertoonde het door Hardy beschreven langzame adempatroon met dyspneu. Bij sectie werd echter geen verklaring hiervoor in bovengenoemde zin gevonden. Wel bleek dat door obstructie van de bovenkwabsvenen in dit geval niet de gehele linker long had kunnen functioneren. De nog funktionerende lingula en de linker onderkwab zullen, afgaand op gegevens van Rahn<sup>181</sup>, ongeveer 30% van het totaal van normaal funktionerend weefsel van beide longen hebben gevormd. De arteriële zuurstofspanning was bij deze hond direkt na operatie 92 mm Hg. Deze waarde daalde in de daaropvolgende 24 uur en de hond behield het abnormale ademtype tot het einde. Bij deze hond werden auskultatoir symptomen van bronchusobstructie vastgesteld, doch pogingen tot uitzuigen van sekreet hadden geen sukses. Behalve een ophoping van sekreet als oorzaak van obstructie zijn ook andere oorzaken denkbaar.

De mogelijkheid moet overwogen worden dat de lymfeafvloed uit de gereïmplanteerde long, die zich na de anastomosering weliswaar herstelt, toch insufficient zou kunnen blijken te zijn ten opzichte van een toegenomen lymfervorming<sup>217</sup>. Deze zou kunnen ontstaan als gevolg van een verhoogde bloedstroom en bloeddruk in de arteria pulmonalis na kontralaterale pneumektomie. In dit geval zou dus oedeem van de bronchiaalwand of van de peribronchiale ruimte een bronchioleaire stenose kunnen geven.

Het langzame ademtype, de dyspneu en de afwijkende arteriële bloedgaswaarden kunnen reversibel zijn in de loop van enkele dagen, zoals uit het beloop bij hond Pr 38 blijkt. Of hier ook gesproken mag worden van een reversibele bronchusstenose is niet duidelijk. De reversibiliteit van het langzame ademtype tot een normaal adstrueert het reeds uit de literatuur bekende gegeven, dat vagusuitschakeling geen blijvende verlangzaming van het ritme behoeft te veroorzaken.

Hypoxie was een konstant verschijnsel bij de eigen gevallen van langzaam ademen en beide afwijkingen liepen ook bij een herstel parallel, zoals bij Pr 38. Behalve door luchtwegstenose kunnen in de eerste dagen optredende hypoxie en dyspneu ook door andere oorzaken worden verklaard. Deze honden met een gereïmplanteerde long zijn immers beroofd van iedere informatie over ontplooiing en beweging van de long via de normale weg van vagale rekkings- en kollapsreceptoren. Het feit dat het ritme toch normaal kan worden, wijst op de betekenis die onder deze omstandigheden de receptoren in de spieren van borstwand en diafragma krijgen voor de ritmevorming. Toch geven deze receptoren slechts indirekte informatie over de long. Bij aanwezigheid van een zeker volume gas of vocht in de pleuraholte kan de informatie vanuit de spierreceptoren misleidend zijn met betrekking tot de toestand van de long. Zo wordt na de kontralaterale pneumektomie de overblijvende gereïmplanteerde long sterk opgeblazen voordat de thorax definitief gasdicht wordt gesloten. Bij de sluiting wordt de lachgasnarcose beëindigd en zuurstof toegediend. In de restholte blijft gas achter.

Oorspronkelijk is dit kamerlucht, maar op het moment van definitieve sluiting door het uittrekken van de drain zal reeds een belangrijke wijziging in de samenstelling zijn opgetreden. Niettemin is het redelijk te verwachten dat nog meer koolzuur in deze ruimte naar binnen zal diffunderen, totdat evenwicht bereikt is met de omringende weefsels, en dat mogelijk ook via de pleura van de andere long en het vliesdunne mediastinum de alveolaire zuurstof sneller in de restholte zal diffunderen dan de stikstof er uit <sup>126</sup>. Bovendien bestaat de kans dat aanvankelijk het nog in het lichaam aanwezige opgeloste lachgas doordringt in deze holte alvorens overal geleidelijk te verdwijnen. Al deze oorzaken kunnen bijdragen tot een volumevergroting van de pleuraholte door de diffusie van gassen, die de uiteindelijke resorptie voorafgaat en de long in de eerste uren of dagen kan doen kollaberen tot een kritisch niveau, waarbij een goede gaswisseling niet langer mogelijk is. Deze mogelijke kollaps van de aanvankelijk zo sterk opgeblazen long wordt niet door enige receptor „bemerkt” en korrektieve tonusveranderingen van de ademmusculatuur <sup>210</sup> zijn dus niet te verwachten. Deze mogelijkheid kan het tijdelijke kritische karakter van de waargenomen verschijnselen goed verklaren. Een röntgenologisch bewijs kan voor deze zienswijze niet worden gegeven omdat direkt postoperatief geen thoraxfoto's werden genomen.

Het belang van de aanwezigheid van een *hoestreflex* voor reiniging van bronchi en trachea, zoals door Yeh <sup>229</sup> werd gesteld, is uit de resultaten van het eigen onderzoek niet gebleken. Slechts bij één hond (Pl 24) kan bronchussekreet mede aanleiding geweest zijn tot de dood, hoewel bij uitzuigen weinig sekreet werd gevonden. Bij de overige acht honden zijn echter geen complicaties geconstateerd die het belang van een hoestreflex konden demonstreren. De hoestreflex kan belangrijk zijn om infecties die het gevolg zijn van ophoping van bronchussekreet in de long te voorkomen. De hoest zorgt echter voornamelijk voor het vrijhouden van de luchtweg van trachea en stambronchi en niet zozeer van de kleinere bronchi <sup>155</sup>. Het sekreet in de kleinere bronchi wordt door ciliaire aktiviteit van het bronchusslijmvlies naar de stambronchus en de trachea afgevoerd. Door Marshall <sup>156</sup> is aangetoond dat de ciliaire aktiviteit van het bronchusslijmvlies in de gereïmplanteerde long niet is verminderd, zodat er geen reden is om aan te nemen dat het bronchussekreet zich in een gereïmplanteerde long gemakkelijker ophoopt dan in een normale.

De *pulmonale hypertensie* die door Nigro <sup>167</sup> en Haglin <sup>104</sup> bij honden met een gereïmplanteerde long na een kontralaterale pneumektomie was vastgesteld, werd in de eigen serie bij alle honden gevonden. Hiervan is slechts één hond (Pl 20) mogelijk aan de gevolgen van een akute belasting van de rechter ventrikel overleden. Bij deze hond was de druk in de arteria pulmonalis na afsluiting van de kontralaterale longslagadertak ongeveer 10 mm Hg hoger dan bij de andere honden het geval was.

De oorzaak van de veel lagere mortaliteit die in de eigen proeven optrad in vergelijking met de zeer hoge mortaliteit bij de experimenten van Nigro <sup>167</sup> en Haglin <sup>104</sup> waarbij eveneens een pulmonale hypertensie werd aangetoond, kan gezocht worden in de digitalisering van de honden in de eigen serie. Dit was gedaan met het vooropgestelde doel de rechter ventrikel te ondersteunen na de kontralaterale pneumektomie. De akute belasting van de rechter ventrikel werd verwacht op grond van het voorafgaande onderzoek met de ballonkateter, waarbij in de meeste gevallen een sterk verhoogde druk in de arteria pulmonalis was vastgesteld.

De druk in de arteria pulmonalis in de periode na de kontralaterale pneumektomie bij honden met een longreïplantatie is vergeleken met die van een groep „normale” honden. De druk bij „normale” honden met een pneumektomie was in het algemeen verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarden voor de operatie.

De druk was vier maanden na de operatie in de meeste gevallen nog steeds hoger dan voor de pneumektomie. Deze drukstijging was echter niet zo sterk uitgesproken als in de onderzoekingen van Rudolph <sup>191</sup>, die twee maanden na een pneumektomie een stijging vond van 130 tot 350<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Bij de meeste honden met een longreïmplantatie was de druk in de arteria pulmonalis na ligeren van de normale longslagadertak reeds verhoogd ten opzichte van de groep normale honden (pag. 63). Hieruit is de konklusie getrokken dat in deze gevallen een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestond. Aangezien twee maanden na de kontralaterale pneumektomie de druk gelijk was aan die bij de ligering, mag men aannemen dat de longvaatweerstand verhoogd is gebleven. De enige hond (Pl 28) waarbij de druk in de arteria pulmonalis na ligeren niet abnormaal hoog was, vertoonde twee maanden na de kontralaterale pneumektomie volgens de gestelde criteria (pag. 61) wel een abnormaal hoge pulmonaaldruk. Bij deze hond is dus ook een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long ontstaan.

Bij hond Pl 15 is geen drukmeting verricht tijdens de ligering van de normale longslagadertak. Het onderzoek met de ballonkateter gaf geen aanwijzingen dat er twaalf maanden na de reïmplantatie bij deze hond een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestond (pag. 63). De druk in de arteria pulmonalis was vier maanden na de kontralaterale pneumektomie echter volgens de gestelde criteria duidelijk te hoog. Ook bij deze hond bestond toen dus een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long. Naderhand ontstond bij deze hond een dekompensatie van de rechter ventrikel. Harrison <sup>122</sup>, die honden zes tot zeven jaar na een pneumektomie observeerde, heeft dit beeld nooit beschreven. Het is dus aannemelijk dat de dekompensatie van het rechter hart in het bovengenoemde geval veroorzaakt is door de verhoogde longvaatweerstand, die zich ontwikkelt in gereïmplanteerde longen.

De in het eigen onderzoek vastgestelde *progressie van de vaatweerstand* in de gereïmplanteerde long is gebaseerd op waarnemingen die slechts momentopnamen zijn. Bij de beoordeling van de resultaten zal men er rekening mee moeten houden dat de weerstandsverhoging afhankelijk kan zijn van de tijd die verstreken is sinds de longreïmplantatie plaatsvond, zoals ook uit het beloop bij hond Pl 15 is gebleken. Over de uiteindelijke toestand van de vaatweerstand in de gereïmplanteerde long en de invloed hiervan op de algemene toestand van de hond valt in dit stadium nog weinig te zeggen, aangezien de overige vijf honden slechts tot twee maanden na de kontralaterale pneumektomie werden vervolgd. Hierna zijn de gegevens in verband met de bewerking voor dit proefschrift niet verder opgenomen.

Het beloop van de arteriële bloedgaswaarden van de honden die zijn blijven leven, laat zien dat bij allen een verlaagde zuurstofspanning in het arteriële bloed optreedt. De eerste dagen na de operatie was de zuurstofspanning in de meeste gevallen vrijwel normaal. In deze periode bestond echter, waarschijnlijk als gevolg van de operatieve ingreep, een hyperventilatie, zoals blijkt uit de lage arteriële koolzuurspanning.

De normale „zuurstofspanning” in deze omstandigheden betekent dus niet een normaal alveolair-arterieel zuurstofspanningsverschil. Met het verminderen van de hyperventilatie daalde ook de zuurstofspanning. Hoewel in de derde week een geringe verbetering optrad, bleef de zuurstofspanning te laag. Acht weken na de operatie bestond er bij alle honden een te lage zuurstofspanning. Vergelijkt men deze waarden echter met die van de controlegroep van normale honden vier maanden na een pneumektomie, dan blijkt hierbij een even grote daling van de zuurstofspanning in het arteriële bloed te bestaan. Als oorzaak komt in de eerste plaats een ongelijkmatigheid in de ventilatie-perfusieverhoudingen in de overgebleven long in aanmerking en voorts een stoornis in de zuurstofoverdracht van de alveoli naar



het bloed op grond van de relatief korte kontaktijd bij versterkte bloeddorstoming. Het feit dat dezelfde daling werd gevonden na pneumektomie bij normale honden en bij honden met een longreïmpantatie maakt het onwaarschijnlijk dat in de reïmpantatie een speciale oorzaak is gelegen.

# kontralaterale pneumektomie

## Samenvatting en konklusie

Het onderzoek naar het behoud van een effectieve functie in een gereïmplanteerde long, door het verrichten van een kontralaterale pneumektomie, laat de volgende konklusies toe.

Gedurende de periode van observatie blijken de meeste van onze honden uitsluitend op een gereïmplanteerde long te kunnen leven. De mortaliteit van deze ingreep is niet groter dan die van een pneumektomie bij „normale” honden. Ondanks de denervatie van de long blijkt een normaal ademtype mogelijk te zijn.

De arteriële bloedgaswaarden zijn licht gestoord, maar van gelijke orde als na een pneumektomie bij normale honden.

Wel wordt na de kontralaterale pneumektomie bij honden een pulmonale hypertensie manifest.

Deze waarneming bij de hond heeft voor de mens wellicht slechts een betrekkelijke betekenis. Het is immers niet alleen bekend <sup>103</sup>, dat de vatbaarheid voor pulmonale hypertensie bij verschillende diersoorten varieert, maar bovendien blijkt uit het vergelijkend onderzoek van Haglin <sup>104</sup> betreffende longreïmpantatie bij honden en apen, dat na pneumektomie bij apen géén doch bij honden wél pulmonale hypertensie optreedt.

Alleen na klinische verrichting van longtransplantaties kan blijken in hoeverre ook bij de mens een verhoogde vaatweerstand optreedt en of deze klinisch van belang is.



In de inleiding worden de algemene problemen van orgaantransplantaties aan de hand van de ontwikkeling van de niertransplantatie belicht. De meer specifieke moeilijkheden van de longtransplantatie worden besproken naar aanleiding van de ziektegeschiedenissen van vier in de literatuur gepubliceerde patiënten waarbij een longtransplantatie werd verricht. Hieruit is gebleken, dat bij de mens de transplantatie van een long technisch mogelijk is. Eveneens is komen vast te staan, dat direct na de operatie het transplantaat goed heeft gefunctioneerd. Er is echter in geen der gevallen een langdurige overleving verkregen, zodat over de late complicaties en de functie op de lange duur bij de mens niets bekend is geworden. Uit het dierexperiment is echter gebleken, dat na reïmplantatie van een long in een hoog percentage afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen voorkomen. In de meeste gevallen wordt een verminderde zuurstofopneming van de gereïmplanteerde long vermeld. Een nader onderzoek naar de complicaties van de operatie en naar de uiteindelijke functie van het transplantaat is noodzakelijk. Slechts wanneer in het dierexperiment deze aspecten voldoende zijn onderzocht, kan een meer gefundeerd oordeel over de toelaatbaarheid van longtransplantatie bij de mens worden gevormd.

Het eerste gedeelte van dit proefschrift beschrijft het experimenteel-chirurgische onderzoek van de complicaties, die na reïmplantatie van een long bij honden kunnen optreden. De probleemstelling van dit onderzoek wordt gevormd door de vraag welke de oorzaken zijn van de postoperatieve complicaties en van de afwijkingen die na reïmplantatie van de long aan de anastomosen optreden.

De operatietechniek (hoofdstuk I) werd voor reïmplantatie van de linker en van de rechter long in een serie van tien honden beproefd. Hierna werd, in een tweede serie van 29 honden, bij 14 honden een reïmplantatie van de linker en bij 15 honden een reïmplantatie van de rechter long verricht. Het postoperatieve beloop en de nabehandeling worden in hoofdstuk II beschreven. De mortaliteit in de eerste vier postoperatieve weken bedroeg in deze tweede serie 35%. De doodsoorzaken waren de volgende: ischemische infarctering van de long (1), trombose van de venae pulmonales (2), een embolus uit het linker atrium (1), een ruitereMBOLUS in de arteria pulmonalis (1), dood als gevolg van de narcose (5).

Een differentiële diagnostiek van de verschillende complicaties was mogelijk op grond van het klinisch beeld, de fysische diagnostiek en een röntgenfoto van de thorax. De meeste complicaties die na de operatie optreden, zijn het gevolg van een totale afsluiting van de anastomosen. Bij partiële afsluiting traden meestal geen klinische symptomen op; deze afwijkingen konden dan ook slechts door middel van pneumangiografie en bronchografie worden aangetoond (hoofdstuk III). In een groep van 18 honden werden bij 7 honden (40%) afwijkingen aan de anastomosen vastgesteld. Na reïmplantatie van de rechter long kwamen deze vaker voor (6 gevallen) dan na reïmplantatie van de linker long (1 geval). De oorzaak hiervan ligt waarschijnlijk in het feit, dat de operatie rechts technisch moeilijker is dan links.

Bij het postmortale onderzoek (hoofdstuk IV) bleek een ischemische periode van langer dan twee uur gepaard te gaan met een hemorrhagische infarctering van de gereïmplanteerde long.

Intima defekten bleken de oorzaak te zijn van volledige afsluiting door trombusvorming op de arteriële vaatnaad (2) en de veneuze vaatnaad (3), alsook van de stenosering van de arteria pulmonalis (3) en de vernauwing van de bovenkwabsvenen (4). Bij de stenose van een stambronchus worden twee vormen onderscheiden, namelijk: re stenosering door granulatieweefsel (2), veroorzaakt door onvoldoende approximatie van het bronchusslijmvlies en 2e stenosering door fibrose van de gehele distale bronchusstomp (3), waarschijnlijk als gevolg van onvoldoende revascularisatie vanuit de pulmonale circulatie.

De intraluminale granulatievorming kan door goede adaptatie van de mucosa worden voorkomen. De kans op een onvoldoende revascularisatie kan worden verminderd door de distale bronchusstomp zo kort mogelijk te reseceren en de vaten in de wand niet te laederen door het plaatsen van een klem. Het is echter niet zeker of hiermee in alle gevallen een nekrose van de distale bronchusstomp is te voorkomen.

Deze vier hoofdstukken worden afgesloten met een samenvatting en konklusie over de experimenteel-chirurgische aspecten van het onderzoek: de meeste afwijkingen van de vaat- en bronchusanastomosen blijken door een onvolkomen operatietechniek te worden veroorzaakt en kunnen door perfektioneren van deze techniek worden voorkomen.

Het tweede gedeelte van dit proefschrift behandelt het longfysiologisch onderzoek bij de honden na reïmplantatie van een long (hoofdstuk V). De probleemstelling van dit onderzoek wordt gevormd door de vraag welke stoornissen in de functie van een long na reïmplantatie blijven bestaan en wat hiervan de oorzaken kunnen zijn. Het onderzoek wordt verricht na de vierde postoperatieve week, waarbij aangenomen mag worden dat de reversibele veranderingen, als gevolg van het directe operatietrauma, grotendeels zijn verdwenen.

Bij de bespreking van de resultaten van het onderzoek is een onderscheid gemaakt tussen stoornissen in de longfunctie bij de honden *zonder* en *met* afwijkingen aan de anastomosen van de gereïmplanteerde long.

Bij de zeven honden *zonder* afwijkingen aan de anastomosen werden geen afwij-

kingen in de rechts-linksverdeling van de ventilatie en de zuurstofopneming (tabel 2) waargenomen; de arteriële bloedgaswaarden (tabel 3) waren bij de meeste honden normaal. Bij uitschakeling van de circulatie in de normale long door middel van een ballonkateter bleven de totale ventilatie en de zuurstofopneming gelijk en traden er geen veranderingen in de ademfrequentie op (tabel 6).

De veranderingen in de vaatweerstand van de gereïmplanteerde long worden onderzocht zowel tijdens uitschakeling van de circulatie in de normale long door middel van een ballonkateter als door ligeren. De drukstijging die hiervan het gevolg was, is vergeleken met die bij „normale” honden na afbinden van de gelijknamige longslagader. Bij deze kontrolegroep bleek, dat de drukstijging in de arteria pulmonalis bij beperking van het stroombed tot dat van de linker long twee- tot driemaal zo groot was als die bij beperking van het stroombed tot dat van de rechter long (tabel 4). De gemiddelde drukstijging bij deze groep normale honden, vermeerderd met tweemaal de standaarddeviatie wordt als bovengrens van een „normale” drukstijging bij afsluiting van rechter of linker longslagadertak aangenomen (tabel 5).

Na reïmplantatie werd bij twee van de zeven honden na ballonokklusie van de kontralaterale longtak een diastolische en gemiddelde drukstijging gevonden, die boven de normaalwaarde uitging (tabel 7). Aangenomen werd, dat in deze gevallen een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestond.

Bij herhaling van het onderzoek met ligering, één jaar na de reïmplantatie, trad bij vijf van de zeven gevallen een grotere drukstijging op dan tevoren (tabel 8). Hierbij was in vijf van de zeven gevallen de diastolische en gemiddelde drukstijging hoger dan normaal, zodat aangenomen moet worden dat ongeveer één jaar na reïmplantatie in vijf gevallen een verhoogde vaatweerstand in de gereïmplanteerde long bestond. Een beschouwing wordt gewijd aan de in aanmerking komende oorzaken, zoals de directe en indirecte gevolgen van de onderbreking en inkomplete regeneratie van zenuwvezels, lymfebanen en bronchiale vaten.

Bij honden met anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen konden de afwijkingen in de longfunctie steeds verklaard worden door de mechanische belemmering van de bloedstroom en de ventilatie. In de gevallen met ernstige afwijkingen aan de anastomosen werd de uitschakeling van de normale long niet verdragen. Dit ging steeds gepaard met toeneming van de ademfrequentie en stagnatie van de zuurstofopneming (tabel 12). In de gevallen met uitsluitend een stenose van de bovenkwabsvenen trad bij uitschakeling van de normale long wel een toeneming van de ademfrequentie op, maar de totale zuurstofopneming bleef hierbij normaal. Het drukbeloop in de arteria pulmonalis wees in gevallen met een stenose van de arteriële anastomose tijdens de okklusie van de normale longslagadertak op een dilatatie en dekompensatie van de rechter ventrikel (fig. 11). In de gevallen met een stenose van de bovenkwabsvenen trad tijdens okklusie geen abnormale stijging van de druk in de arteria pulmonalis op.

Hoofdstuk V wordt afgesloten met een samenvatting en konklusie over de long-fysiologische aspecten van het onderzoek: stoornissen in de zuurstofopneming en de ventilatie worden veroorzaakt door anatomische afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen. Er werd geen oorzaak gevonden voor de langzaam progressieve verhoging van de vaatweerstand in een gereïmplanteerde long.

In het derde gedeelte van dit proefschrift (hoofdstuk VI) werd nagegaan of honden met een gereïmplanteerde long, waarbij geen afwijkingen aan de vaat- en bronchusanastomosen zijn aangetoond, een kontralaterale pneumektomie kunnen verdragen. De probleemstelling van dit deel van het onderzoek wordt gevormd door de vraag of het leven uitsluitend met één gereïmplanteerde long mogelijk is. Slechts drie van de negen honden sukkelde aan de gevolgen van deze ingreep. De

doodsoorzaak stond in twee gevallen mogelijk in verband met een stenose van de bovenkwabsvenen. In één geval kan een ernstige pulmonale hypertensie de oorzaak zijn geweest. Uit de resultaten bij de overige zes honden bleek dat met een gereïmplanteerde en totaal gedenerveerde long een normale ademhaling mogelijk was. Een langzame en diepe ademhaling met een lange expiratoire pauze en gebruik van de hulpademhalingspijpen werd alleen waargenomen gedurende de fase van ernstige hypoxie. Zodra de hypoxie verdween, werd de ademhaling normaal. De oorzaken van deze hypoxie in het direkte posoperatieve beloop worden besproken; de onderbreking van afferente vagusvezels wordt als direkte oorzaak van dit langzame diepe adempatroon afgewezen. De arteriële zuurstofspanning was twee maanden na de operatie nog steeds wat verlaagd. Dit was echter ook het geval bij „normale” honden na een pneumektomie (fig. 12). Na de kontralaterale pneumektomie werd bij alle honden met een gereïmplanteerde long een pulmonale hypertensie gevonden. Tijdens de operatie en in de daarop volgende vier weken werden de honden hiervoor gedigitaliseerd. De honden die tot twee maanden na de operatie werden gecontroleerd, vertoonden in deze periode geen veranderingen van de druk in de arteria pulmonalis. Eén hond kon tot tien maanden na de kontralaterale pneumektomie worden gecontroleerd. Bij deze hond ontwikkelde zich na een half jaar het beeld van een decompensatie van de rechter ventrikel met een verhoogde veneuze druk en ascites. Deze symptomen verdwenen bij behandeling met diuretica en digitalis (fig. 13).

Dit hoofdstuk wordt afgesloten met een samenvatting en konklusies waaruit blijkt, dat bij een hond leven uitsluitend met een gereïmplanteerde long mogelijk is. Het optreden van een pulmonale hypertensie kan echter bij deze honden tot komplikaties aanleiding geven. Er wordt gewezen op de betrekkelijke betekenis van deze waarneming voor longtransplantaties bij de mens. In hoeverre de vrij goede resultaten uit dit dierexperiment ook verkregen kunnen worden bij de homoiotransplantaties bij de mens, die onder zoveel minder gunstige omstandigheden moeten worden uitgevoerd, zal vermoedelijk alleen na klinische toepassingen kunnen blijken.



## summary

In the introduction general problems of organ transplantation are outlined with special reference to kidney transplantation. The particular difficulties which arise when transplanting lung tissue are discussed with reference to four case histories from the literature. From these it is clear that in humans, lung transplantation is technically possible and that directly after the operation the lung functions well. In none of the cases was a long term success achieved, and thus nothing is known about the complications that might arise later on, or to what extent the transplant functions ultimately.

Animal experiments have shown that, when reimplantation of lung was done to avoid the problem of immune rejection, most cases develop changes at the site of anastomosis, involving the vessels and bronchi and that there remains usually a reduction in the oxygen uptake of the reimplanted lung. The cause of it is not well understood. It is thus necessary to undertake a further investigation about the complications arising from operation, and about the ultimate changes in lung function. Only when these factors have been analyzed in animals and have been extended to homotransplantation do we have a basis from which to judge whether or not, lung transplants can be attempted with hope of success in humans.

The first part of this thesis deals with the complications arising after lung autotransplantation in dogs, and the purpose of this investigation was to try to define what caused these complications, especially those occurring at the anastomotic sites of the vessels and bronchi.

In chapter I, operation technique for reimplantation of the right and left lung is outlined, following trials on ten dogs and getting experience on total 49 dogs.

In a second series of 29 dogs, 14 left and 15 right lung reimplantations were performed, and in chapter II the post-operative course and treatment is described. In this second series it was found that the mortality rate was 35% in the first four weeks after operation, and that the causes of death were: ischemic infarction of the lung (1), thrombosis of the pulmonary vein (2), embolus from the left atrium (1), pulmonary embolus (1), death from the anesthetic (5).

It was possible to make the correct diagnosis from the clinical picture, physical examination and chest x-ray. Most of the complications were caused by complete occlusion of the anastomosis. With partial closure, however, no clinical picture was present and changes could only be demonstrated by means of pneumoangiography and bronchography (Chapter III).

In a group of 18 dogs, in 7 (40%) changes at the site of anastomosis occurred and this was more frequent on the right than on the left (6 : 1), due presumably to the fact that right lung reimplantation is technically more difficult.

In Chapter IV the post mortem findings are described. From these it is apparent that when post operative ischemia lasts longer than two hours there will develop a hemorrhagic infarction of the reimplanted lung. At the anastomotic site, defects in the intima lead to the formation of: thrombus of the pulmonary artery (2), thrombus at the venous anastomosis (3), stenosis of the pulmonary artery (3) and narrowing of the upper lobe veins (4). Stenosis of a major bronchus can be caused by: the formation of granulation tissue at the site of anastomosis, due to inadequate approximation of the mucosa at the time of operation (2), or by fibrosis of the whole of the distal part of the bronchus, due probably to inadequate revascularisation from the pulmonary circulation.

The intraluminal granulations can possibly be prevented by exact approximation of the bronchial mucosa. The chance to get intramural fibrosis of the distal part of the bronchus can perhaps be lessened by making the distal bronchial stump as short as possible and by preventing injury to the wall from bronchial clamps. These measures will not however prevent all cases of distal stump necrosis.

These four chapters end with a summary and conclusions about aspects of the experimental surgery. It is concluded that most of the complications arising from changes in the vessels and bronchi, are due to surgical defects and can thus be prevented by developing a better technique.

The second part of this thesis deals with the investigations made concerning the pulmonary physiology in dogs, following reimplantation of one lung (Chapter V). The question to be answered by the investigation was, what changes in function of the lung remained after reimplantation, and what was the cause? To investigate these problems, the dogs were examined four weeks after operation, by which time it could be accepted that the reversible changes caused by trauma at operation would mainly have disappeared. When discussing the results, the dogs have been divided in two groups; those who had changes in lung function *with* abnormalities at the site of anastomosis and those who had changes in lung function *without* changes at the site of anastomosis.

There were seven dogs who had no changes at the site of the anastomosis after reimplantation and who also had no changes in ventilation or oxygen uptake between the right and left sides (tabel 2). Arterial blood gas analysis was normal in most of the dogs (tabel 3). By eliminating the circulation in the normal lung with a balloon catheter, the total ventilation and oxygen uptake remained the same and there was no change in the frequency of breathing (tabel 6). Changes in vascular resistance in the reimplanted lung were investigated by shutting off the

circulation in the contralateral lung, with a balloon and also by ligaturing the vessels. The increase in pressure obtained by doing this was compared with the increase in pressure obtained by shutting off the same vessels in "normal" dogs. From the control group of 16 dogs it appeared that the increase in pressure in the pulmonary artery produced by shutting off the circulation in the right lung was two to three times greater than when shutting off the circulation in the left lung (tabel 4).

In this control group "normal" dogs the mean increase in pressure augmented by 2 x the standard deviation was taken as the upper limit for occluding either the right or left pulmonary arteries (tabel 5).

In two of the seven dogs, following reimplantation, an increase in the mean diastolic pressure above normal, was found, after occluding the contralateral side by balloon (tabel 7). It can be assumed that, in these cases, there was a higher resistance in the reimplanted lung. One year after reimplantation closure of the pulmonary artery at the normal site was repeated in six of a group of seven dogs. This was done by tying off these arteries performing a contralateral pneumectomy. It was discussed that no great difference occurred in either method, occluding the artery by a balloon or by tying it off, because the reimplanted lung was denervated. At that time, one year after reimplantation, five of the seven dogs had an increase in the mean diastolic pressure above normal (tabel 8). This points to a slowly progressive increase in the vascular resistance. The possible cause of this were considered and it was thought that it might be due to the effects, direct or indirect, of incompletely regenerated nerves, lymph vessels and bronchial vasculature.

In dogs, with changes at the site of anastomosis of the vessels and bronchi, the changes in lung function could always be explained by the mechanical interference to blood flow and ventilation. With severe changes at the anastomotic sites, the occlusion of the circulation in the normal lung was not endured by the animals. In this case the first sign was a rise in the respiratory rate and a fall in the oxygen uptake (tabel 12). In those cases with only stenosis of the veins of the upper lobe, there would also be a rise in the rate of respiration when the circulation of the normal lung was shut off, but total oxygen uptake stay within the normal range. Pressure tracings from the pulmonary artery, in cases with a stenosis at site of the arterial anastomosis and taken when the blood flow to the normal lung was blocked off, pointed to a dilatation and decompensation of the right ventricle (Fig. 11). In those dogs, who only had a stenosis of the upper lobe veins, no pathological increase in the arterial pressure occurred, on occluding the blood flow to the normal side.

These chapter end with a summary and conclusion about the aspects of pulmonary physiology concerning the investigation. It appeared that the changes in oxygen uptake and rate of ventilation were due to anatomical abnormalities at the site of anastomosis, but no cause was found for the slowly progressive increase in the vascular resistance of the reimplanted lung, where no structural defects could be found.

In the third part of this thesis, experiments are described performed in dogs who had a reimplanted lung, but who did not have any changes at the sites of anastomoses. These experiments were done in order to find out whether dogs could stand a contralateral pneumectomy or, in other words, whether life is possible with a reimplanted lung alone. Only three of the nine dogs died because of this operation, 12 to 15 months after reimplantation of the lung. The cause of death in two was probably connected with a stenosis of the upper lobe veins and in the other, severe pulmonary hypertension might have been the cause. From the remaining six dogs, it seems that "normal" respiration is possible with a reimplanted and

denervated lung. In three cases a severe hypoxia occurred immediately postoperatively and the discussion over its causes given. It was not thought to be due to the severance of the afferent vagal nerve fibres. A slow, deep respiration, was seen in these three cases only during the period of severe hypoxia. When this disappeared, the pattern of respiration became normal.

Oxygen saturation in the six dogs, two months after contralateral pneumectomy, was still somewhat low, but this was found to be also the case in normal dogs undergoing pneumectomy (fig. 12). Pulmonary hypertension was always found following contralateral pneumectomy in the dogs with a reimplanted lung and because of this the dogs were digitalized, beginning at operation and continuing for the first three postoperative weeks. The impression is that this was one of the reasons that only three dogs died of these operation. The six dogs which were followed for the first two months showed no change in the pulmonary artery pressure. It was possible to follow one dog for ten months and at six months it developed the picture of right heart failure, with increased venous pressure and ascites. The signs disappeared on treatment with digitalis and diuretics (fig. 13). This chapter ends with a summary and conclusion from which it appears that for two to ten months life is possible in a dog with only one reimplanted lung. The development of pulmonary hypertension gives rise to complications in dogs. From the fact that in baboons no pulmonary hypertension after a lung reimplantation and contralateral pneumectomy occurred, means probably that it will be not a problem when transplanting lungs in human beings.

To what extent the fairly good results of the animal experiments could be achieved, when doing homotransplants in human beings under very much less favourable conditions, can probably only be answered after clinical experience.

## geraadpleegde literatuur

- 1 ABRAHAMMS, D. G.: Intramuscular heparin, Brit. med. J. 2 : 1418, 1950.
- 2 Discussion on 141, Adams, W. E., pag. 789.
- 3 ALICAN, F., HARDY, J. D.: Lung reimplantation, J.A.M.A. 183 : 147, 1963.
- 4 ALLISON, P. R., DALY, I., de BURGH, WAALER, B.A.: Bronchial circulation and pulmonary vasomotor nerve responses in isolated perfused lung, J. Physiol. (London) 155 : 462, 1961.
- 5 AMIRANA, M. T., ROHMAN, M., OKA, M., KIKKAWA, Y., GUEFT, B., STATE, D.: Functional and pathologic changes in the reimplanted lung, Surg. Forum 15 : 177, 1964.
- 6 ARAMENDIA, P., FERMOSO, J. D., TAQUINI, A. C.: Pulmonary blood volume in experimental unilateral pulmonary artery occlusion, Circulat. Res. 9 : 44, 1961.
- 7 ARAMENDIA, P., TAQUINI, C. M., FOURCADE, A., TAQUINI, A. C.: Reflex vasomotor activity during unilateral occlusion of pulmonary artery, Amer. Heart J. 66 : 53, 1963.
- 8 ARCHER, F. L., GAGO, O., DELGADO, E., KOLB, L. W., ADAMS, W.E.: Histologic pattern in the auto- and homotransplanted dog lung, Surg. Forum 15 : 154, 1964.
- 9 ARMSTRONG, B. W.: Humoral regulation of breathing, Science 133 : 1897, 1961.
- 10 AVIADO, Jr. D. M., SCHMIDT, C.F.: Effects of sympathomimetic drugs on pulmonary circulation: with special reference to a new pulmonary vasodilator, J. Pharmacol. exp. Ther. 120 : 512, 1957.
- 11 BACH, F., HIRSCHHORN, K.: Lymfocyte interaction: a potential histocompatibility test in vitro, Science 143 : 813, 1964.
- 12 BALLINGER, W. F., SCICCHITANO, L. P., BARANSKI, E. J., CAMISHION, R. C.: The effect of cardiopulmonary denervation, Surgery 55 : 574, 1964.

- 13 BARANSKI, E. J., SCICCHITANO, L. P., CAMISHION, R. C., BALLINGER, W. F.: Pulmonary hypertension following cardiopulmonary transplantation, *Surg. Forum* 14 : 200, 1963.
- 14 BARNES, B. A., FLAX, M. H., BURKE, J. F., BARR, G.: Experimental pulmonary homografts in the dog I: Morphological Studies, *Transplantation* 1 : 351, 1963.
- 15 BARNES, B. A., FLAX, M. H.: Experimental pulmonary homografts in the dog II: Modification of the homograft response by B. W. 57-322, *Transplantation* 2 : 343, 1964.
- 16 BARTELS, H., HARMS, H.: Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 268 : 334, 1959.
- 17 BARTHEL, H., BARTHEL, A.: Tierexperimentelle Untersuchungen über das spätere Schicksal homologer verpflanzter Lungenlappen, *Bruns' Beitr. klin. Chir.* 194 : 395, 1957.
- 18 BENFIELD, J. R., GAGO, O., NIGRO, S. L., FRY, W. A., ADAMS, W. E.: Role of the adventitia of the pulmonary hilum as related to the transplantation problem, *Surg. Forum* 14 : 198, 1963.
- 19 J. BENFIELD, persoonlijke mededeling.
- 20 BILLINGHAM, R. E.: Some problems in organ transplantation, *Surg. Gynec. Obstet.* 121 : 275, 1965.
- 21 BLADES, B., BEATTIE, E. J., HILL, R. P., THISTLETHWAITE, R.: Ischemia of the lung, *Ann. Surg.* 136 : 56, 1952.
- 22 BLADES, B., PIERPONT, H. C., SAMADI, A., HILL, R. P.: The effects of lung ischaemia on pulmonary function, *Surg. Forum* 4 : 255, 1953.
- 23 BLANCO, G., ADAM, A., RODRIGUEZ-PEREZ, D., FERNANDEZ, A.: Complete homotransplantation of canine heart and lungs, *Arch. Surg.* 76 : 20, 1958.
- 24 BLUMENSTOCK, D. A., KAHN, D. R.: Replantation and transplantation of the canine lungs, *J. surg. Res.* 1 : 40, 1961.
- 25 BLUMENSTOCK, D. A., COLLINS, J. A., THOMAS, E. D., FERREBEE, J. W.: Homotransplantation in dogs treated with methotrexate, *Surg. Forum* 12 : 121, 1961.
- 26 BLUMENSTOCK, D. A., COLLINS, J. A., HECHTMAN, H. B., THOMAS, E. D., FERREBEE, J. W.: Functioning homografts of the lung in dogs, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 99 : 882, 1962.
- 27 BLUMENSTOCK, D. A., HECHTMAN, H. B., COLLINS, J. A.: Preservation of the canine lung, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 44 : 771, 1962.
- 28 BLUMENSTOCK, D. A., COLLINS, J. A., THOMAS, E. D., FERREBEE, J. W.: Homotransplants of the lung in dogs, *Surgery* 51 : 541, 1962.
- 29 BLUMENSTOCK, D. A.: Advances in homotransplantation of the lung and heart, *Penn. med. J.* 67 : 25, 1964.
- 30 BLUMENSTOCK, D. A., COLLINS, J. A., HECHTMAN, H. B., HOSBEIN, D. J., THOMAS, E. D., FERREBEE, J. W.: Late results of homotransplantation of the lung in dogs, *Dis. Chest* 45 : 484, 1964.
- 31 BLUMENSTOCK, D. A., COLLINS, J. A., HECHTMAN, H. B., HOSBEIN, D. J., LEMPert, N., DONNELL THOMAS, E., FERREBEE, J. W.: Lung transplantation in the dog, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 120 : 677, 1964.
- 32 BODELL, B. R., HEAD, J. M., HEAD, L. R., FORMOLO, A. J.: An implantable artificial lung, *J.A.M.A.* 191 : 301, 1965.
- 33 BOGARDUS, G. M., WASH, S.: An evaluation in dogs of the relationship of pulmonary, bronchial, and hilar adventitial circulation to the problem of lung transplantation, *Surgery* 43 : 849, 1958.
- 34 DE BONO, A. H. C., Sir RUSSELL BROCK: Lung transplants, *Brit. J. Surg.* 51 : 72, 1964.
- 35 BOOTHBY, W. M., SHARNOFF, V. N.: A study of the late effect of the division of the pulmonary branches of the vagus nerve on the gaseous metabolism, gas exchange and respiratory mechanism in dogs, *Amer. J. Physiol.* 37 : 418, 1915.
- 36 BORRIE, J., MONTGOMERIE, J. Z.: Lung excision and reimplantation in sheep, *Proc. Univ. Otago med. Sch.* 36 : 9, 1958.

- 37 BORRIE, J., LICHTER, I.: Lungtransplantation: Technical problems, Thorax 19 : 383, 1964.
- 38 BORST, H. G., BERGLUND, E., Mc GREGOR, M.: The effect of pharmacologic agents on the pulmonary circulation in the dog, J. clin. Invest, 36 : 669, 1957.
- 39 BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: Tissue transplantation: a new approach tot the „typing“ problem, Brit. med. J. II; 269, 1963.
- 40 BROFMAN, B. L., CHARMS, B. L., KOHN, P. M., ELDER, J., NEWMAN, R., RIZIKA, M.: Unilateral pulmonary artery occlusion in man, J. thorac. Surg. 34 : 206, 1957.
- 41 BROFMAN, B. L.: Unilateral pulmonary artery occlusion. Intravascular catheterisation, Charles C. Thomas Springfield III, ed Zimmerman, L. pag. 637, 1959.
- 42 BüCHERL, E. S.: Experimentelle Untersuchungen zur Homotransplantation der Lunge, Langenbecks Arch. klin. Chir. 295 : 720, 1960.
- 43 BüCHERL, E. S.: Experimentelle Untersuchungen zur Homoiotransplantation der Lunge, Thoraxchirurgie 8 : 362, 1960.
- 44 BüCHERL, E. S., LESCH, P., NASSERI, M., RICHTER, M.: Ergebnisse experimenteller Untersuchungen nach normothermer und hypothermer Homoiotransplantation, Langenbecks Arch. klin. Chir. 296 : 660, 1961.
- 45 BüCHERL, E. S., NASSERI, M.: Zur Problematik der Lungentransplantation, Bull. Soc. int. Chir. 20 : 584, 1961.
- 46 BüCHERL, E. S.: Pulmonal Funktionsuntersuchungen nach Auto- und Homoiotransplantation einer Lunge, Langenbecks Arch. klin. Chir. 298 : 738, 1961.
- 47 BüCHERL, E. S., LESCH, P., NASSERI, M., v. PRONDZYNSKI, B.: Lungenfunktionsstudien nach Homo- und Autotransplantation, bzw. Denervation der linken Lunge und anschließender Unterbindung der rechten Pulmonalarterie, Thoraxchir. vask. Chir. 11 : 540, 1964.
- 48 BüCHERL, E. S., NASSERI, M., VON PRONDZYNSKI, B.: Lung function studies after homotransplantation, autotransplantation, denervation of the left lung, and ligature of the right pulmonary artery, J. thorac. cardiovasc. Surg. 47 : 455, 1964.
- 49 CANNON, W. B., ROSENBLUETH, A.: The supersensitivity of denervated structures, New York, chapter XI, 1949.
- 50 CARLENS, E., HANSON, H. E., NORDENSTRÖM, B.: Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery, J. thorac. cardiovasc. Surg. 22 : 527, 1951.
- 51 CARREL, A.: The transplantation of organs; a preliminary communication, J.A.M.A. 52 : 1645, 1905.
- 52 CARREL, A., GUTHRIE, C. C.: Functions of a transplanted kidney, Science 22 : 473, 1905.
- 53 CARREL, A., GUTHRIE, C. C.: Anastomosis of blood vessels by the patch method and transplantation of the kidney, J.A.M.A. 47 : 1648, 1906.
- 54 CHRISTIANSEN, K. H., SMITH, D. E., PINCH, L. W.: Homologous transplantation of canine lungs, Arch. Surg. 86 : 495, 1963.
- 55 CHRISTIANSEN, K. H., BUCK, A. S., FANFERRA, F., GROSS, R., PINCH, L. W., STAINBACK, W. C., TRUMMER, M. J.: Homologus transplantation of canine lungs: Pulmonary function, Arch. Surg. 90 : 38, 1965.
- 56 COCO, R. V.,\* BRANTIGAN, O. C., KRESS, M. B.: Surface tension of the lung: Effect of bronchopulmonary denervation in the domestic pig, Dis. Chest 47 : 627, 1965.
- 57 COLE, L. J., DAVIS, W. E., GARVER, R. M., ROSEN, V. J.: Lung homograft acceptance and heterograft rejection by late homologous radiation chimera, Transplant. Bull. 26 : 142, 1960.
- 58 COLERIDGE, J. C. G., KIDD, C.: Effects produced by distension of the pulmonary artery, J. Physiol. [London] 159 : 47, 1961.
- 59 COMROE, J. H., FORSTER, R. E., DUBOIS, A. B., BRISCOE, W. H., CARLSEN, E.: The lung, Chicago 1962, pag. 330.
- 60 CONNOLLY, D. C., KIRKLIN, J. V., WOOD, E. H.: The relationship between pulmonary artery wedge pressure and left atrial pressure in man, Circulat. Res. 2 : 434, 1954.

\* lees: GOCO, R. V.



- 61 COURTICE, F. G.: Lymph flow in the lungs, Brit. med. Bull. 19 : 76, 1963.
- 62 DALY, I., de BURGH: Some problems of lung physiology, Proc. Cardiff med. Soc. 1947.
- 63 DALY, I., de BURGH, HEBB, C. O.: Pulmonary vasomotor fibres in the cervical vago-sympathetic nerve of the dog, Quart. J. exp. Physiol. 37 : 19, 1952.
- 64 DALY, I., de BURGH: Intrinsic mechanismus of the lung, Quart. J. exp. Physiol. 43 : 2, 1958.
- 65 DALY, I., de BURGH and DALY, M. de BURGH: The effects of stimulation of the carotid sinus baroreceptors on the pulmonary vascular bed of the dog, J. Physiol. [London] 148 : 220, 1959.
- 66 DALY, I. de BURGH: The nervous controle of the pulmonary circulation, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 240 : 431, 1960.
- 67 DARSA, P., FABER, L. P., STAUB, W., BEATTIE, E. J.: Experimental homotransplantation of the lungs with cytotoxic agents, Dis. Chest 45 : 365, 1964.
- 68 DAVIS, H. A., GORDON, W. B., HAYES Jr, E. W., WASLEY, M. T.: Effects upon the lung of varying periods of temporary occlusion of the pulmonary artery, Arch. Surg. 64 : 464, 1952.
- 69 DAVIS, J., O'CONNER, J., COLOVIRAS, C. J., STRAWN, D.: Homologus transplantation of the lung, Arch. Surg. 64 : 745, 1952.
- 70 DAVIES, L. G., ROSSER, T. H. L., WEST, L. R.: Autotransplantation of the lung in sheep, Thorax 20 : 481, 1965.
- 71 DEMICHOW, W. P.: Die experimentelle Transplantation lebenswichtiger Organe, VEB Verlag Volk und Gesundheit pag. 109. Berlin 1963.
- 72 DILL, D. B.: Handbook of respiratory data in aviation committee on medical research. Washington 1944.
- 73 DIRKEN, M. N. J., HEEMSTRA, H.: Alveolar oxygen tension and lung circulation, Quart. J. exp. Physiol. 34 : 193, 1948.
- 74 Discussion, J. thorac. cardiovasc. Surg. 46 : 625, 1963.
- 75 DODGE, H. T., LORD, J. D., SANDLER, H.: Cardiovascular effects of isoproterenol in normal subjects and subjects with congestive heart failure, Amer. Heart. J. 60 : 94, 1960.
- 76 DOTTER, C. T., LUKAS, D. S.: Acute cor pulmonale: an experimental study utilizing a special cardiac catheter, Amer. J. Physiol. 164 : 254, 1951.
- 77 DRINKER, C. K.: The lymphatic system, Ann. Rev. Physiol. 7 : 389, 1945.
- 78 DUFF, I. F., LINMAN, J. W., BIRCH, R.: The administration of heparine, Surg. Gynec. Obstet. 93 : 343, 1951.
- 79 DUVOISIN, G. E.: FOWLER, W. S., PAYNE, W. S., ELLIS Jr, F. H.: Reimplantation of the dog lung with survival after contralateral pneumectomy, Surg. Forum 15 : 173, 1964.
- 80 Editorial: Lung transplantation, Brit. med. J. 1 : 1302, 1963.
- 81 Editorial: Lung transplantation, J.A.M.A. 186 : 1088, 1963.
- 82 EDWARDS, W. S.: The effects of lung inflation and epinephrine on pulmonary vascular resistance, Amer. J. Physiol. 167 : 756, 1951.
- 83 EISEMAN, B., BRYANT, L., WALTUCH, Th.: Metabolism of vasomotor agents by the isolated perfused lung, J. thorac. cardiovasc. Surg. 48 : 798, 1964.
- 84 ELLIS Jr, F. H., GRINDLAY, J. H., EDWARDS, J. E.: The bronchial arteries. I Experimental occlusion, Surgery 30 : 810, 1951.
- 85 ELLIS Jr, F. H., GRINDLAY, J. H., EDWARDS J. E.: The bronchial arteries. II Their role in pulmonary embolism and infarction, Surgery 31 : 167, 1952.
- 86 ELLIS, E. E., RICHARDS, V.: The fate of homologous lung transplants in dogs, Surgery 36 : 1109, 1954.
- 87 ELLISON, L. T., YEH, T. J., ELLISON, R. G.: Cardiopulmonary physiology following lung reimplantation, Fed. Proc. 21 : 438, 1962.
- 88 ERASLAN, S., TURNER, D., HARDY, J. D.: Lymphatic regeneration following lung reimplantation in dogs, Surgery 56 : 970, 1964.

- 89 EULER v., U. S., LILJESTRAND, G.: Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat, *Acta physiol. scand.* 12 : 301, 1946.
- 90 FABER, L. P., BEATTIE Jr, E. J.: Respiration following lung denervation, *Surg. Forum* 9 : 383, 1958.
- 91 FABER, L. P., KENWELL, J. M., BEATTIE Jr, E. J.: Homologous lung transplantation, *Arch. Surg.* 83 : 491, 1961.
- 92 FABER, L. P., PEDREIRA, A. L. S., PEVSNER, P. H., BEATTIE, E. J.: The immediate and longterm physiologic function of bilateral reimplanted lungs, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 50 : 761, 1965.
- 93 FINEBERG, M. H., WIGGERS, C. J.: Compensation and failure of the right ventricle, *Amer. Heart J.* 11 : 225, 1936.
- 94 FLAX, M. H., BARNES, B. A.: The role of vascular injury in pulmonary rejection, *Transplantation* 4 : 66, 1966.
- 95 FOLKOW, B.: Integrated aspects of cardiovascular regulation, *Handbook Circ.* III, pag. 1793.
- 96 FOLKOW, B.: Nervous control of the blood vessels, *Physiol. Rev.* 35 : 647, 1955.
- 97 FOX, F. J., WOOD, E. H.: *Proc. Mayo Clin.* 35 : 732, 1960.
- 98 FRANK, O.: *Z. Biol.* 32 : 370, 1895.
- 99 GAGO, O., DELGADO, E., ARCHER, Fr. L., SCHOENFELD, Fr. G., RANNINGER, Kl., NIGRO, S. L., ADAMS, W. E.: Homotransplantation and autotransplantation of a pulmonary lobe, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 48 : 726, 1964.
- 100 GAGO, O., BENFIELD, J. R., NIGRO, S. L., ADAMS, W. E.: Left lower pulmonary lobe transplantation, *J.A.M.A.* 191 : 306, 1965.
- 101 GREEP, J. M., KRIEK, H. R.: Orgaantransplantatie *Ned. T. Geneesk.* 3 : 131, 1965.
- 102 GREEP, J. M.: Orgaantransplantatie, mogelijkheden en moeilijkheden, *Ned. T. Geneesk.* 37 : 1622, 1966.
- 103 GROVER, R. F., VOGEL, J. H., AVERILL, K. H.: Pulmonary hypertension individual and species variability relative to vascular reactivity, *Amer. Heart J.* 66 : 1, 1963.
- 104 HAGLIN, J., TELANDER, R. L., MUZZALL, R. E., KISER, J. C., STROBEL, Cl. J.: Comparison of lung autotransplantation in the primate and dog, *Surg. Forum* 14 : 196, 1963.
- 105 HAGLIN, J. J., ARNAI, O.: Physiologic studies of the baboon living on only the reimplanted lung, *Surg. Forum* 15 : 175, 1964.
- 106 HALMAGY, D. E. J.: Mededeling over isoproterenol als behandeling bij experimentele longembolie, IV World Congress Cardiology Mexico blz. 164, 1962.
- 107 HALMAGY, D. E. J.: Lung as main target organ in acute phase of transfusion reaction in sheep, *J. surg. Res.* 3 : 418, 1963.
- 108 HAMBURGER, J., VAYSSE, J., CROSNIER, J., AUVERT, J., LALANNE, C. M., HOPPER Jr., J.: Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959, *Amer. J. Med.* 32 : 854, 1962.
- 109 HAMILTON, W. F., WOODBURY, R. A., EKIN VOGT: Differential pressures in the lesser circulation of the unanesthetized dog, *Amer. J. Physiol.* 125 : 130, 1939.
- 110 HANSON, H. E.: Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery in man, *Acta chir. scand. Suppl.* 187, 1954.
- 111 HARA, M., SMITH, J. R.: Experimental observations on embolism of lobar arteries, *J. thorac. Surg.* 18 : 536, 1949.
- 112 HARDIN, C. A., KITTLE, C. F., SCHAFER, P. W.: Preliminary observations on homologous lung transplants in dogs, *Surg. Forum* 3 : 374, 1952.
- 113 HARDIN, C. A., KITTLE, C. F.: Experiences with transplantation of the lung, *Science* 119 : 97, 1954.
- 114 HARDY, J. D., ERASLAN, S., DALTON, M. L., ALICAN, F., DON TURNER, M.: Reimplantation and homotransplantation of the lung, *Ann. Surg.* 157 : 707, 1963.
- 115 HARDY, J. D., ERASLAN, S., DALTON, M. L.: Autotransplantation and homotransplantation of the lung: Further Studies, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 46 : 606, 1963.

- 116 HARDY, J. D., WEBB, W. R., DALTON, M. L., WALKER Jr, G. R.: Lung homotransplantation in man: Report of the initial case, *J.A.M.A.* 186 : 1065, 1963.
- 117 HARDY, J. D., ERASLAN, S., WEBB, W. R.: Transplantation of the lung, *Ann. Surg.* 160 : 440, 1964.
- 118 HARDY, J. D.: The transplantation of organs, *Surgery* 56 : 685, 1964.
- 119 HARDY, J. D., CHAVEN, C. M., KURRUS, F. D., NEELY, W. A., ERASLAN, S., DON TURNER, M., FABIAN, L. W., LABECHI, T. D.: Heart transplantation in man, *J.A.M.A.* 188 : 1132, 1964.
- 120 HARRIS, A. S.: Inspiratory tonus in anoxia, *Amer. J. Physiol.* 143 : 140, 1945.
- 121 HARRISON, R. W., ADAMS, W. E., LONG, E. T., BURROWS, B., REIMANN, A.: The clinical significance of cor pulmonale in the reduction of cardiopulmonary reserve following extensive pulmonary resection, *J. thorac. Surg.* 36 : 352, 1958.
- 122 HARRISON, R. W., BUEHLER, W., THOMPSON, R. G., LONG, E. T., CARLSON, R., CHARBON, B., ADAMS, W. E.: Cardiopulmonary reserve five to fifteen years following fifty per cent or more reduction of lung volume, *Surg. Forum* 7 : 209, 1956.
- 123 VON HAYEK, H.: Die menschliche Lunge, Berlin 1953, pag. 230 en 238.
- 124 HAYNES, F. W., KINNEY, T. D., HELLEMS, H. K., DEXTER, L.: Circulatory changes in experimental pulmonary embolism, *Fed. Proc.* 6 : 125, 1947.
- 125 HECHTMAN, H. B., BLUMENSTOCK, D. A., THOMAS, E. D., FERREBEE, J. W.: Organ transplants in dogs after cross-circulation, chemotherapy and radiation, *Surgery* 52 : 810, 1962.
- 126 HEEMSTRA, H.: Pneumothorax-gases, *Acta physiol. pharmacol. neerl.* 2 : 136, 1951.
- 127 HELLEMS, H. K., HAYNES, F. W., DEXTER, L., KINNEY, T. D.: Pulmonary capillary pressure in animals estimated by venous and arterial catheterization, *Amer. J. Physiol.* 155 : 98, 1948.
- 128 HOWARD, H. S., WEBB, W. R.: Respiratory paralysis following pulmonary denervation, *Surg. Forum* 8 : 466, 1958.
- 129 HUGGINS, C. E.: Reimplantation of lobes of the lung: An experimental technique, *Lancet* 2 : 1059, 1959 II.
- 130 HUGHES, F. A., KEHNE, J. H., FOX, J. R.: Replantation and transplantation of pulmonary tissue in dogs, *Surgery* 36 : 1101, 1954.
- 131 HUME, D. M., MERRILL, J. P., MILLER, B. F., THORN, C. W.: Experiences with renal homo-transplantation in human: report of nine cases, *J. clin. Invest.* 34 : 327, 1955.
- 132 JOHNSON, F. E., ELLISON, R. G.: Discussion, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 48 : 765, 1964.
- 133 JUVENELLE, A. A., CITRET, C., WILES Jr, C. E., STEWART, J. D.: Pneumonectomy with reimplantation of the lung in the dog for physiologic study, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 21 : 111, 1951.
- 134 KIRILUK, L. B., MERENDINO, K. A.: Experimental bronchial transection, resection and transplantation in the growing dog, *Surg. Forum* 4 : 261, 1953.
- 135 KIRILUK, L. B., MERENDINO, K. A.: An experimental evaluation of bronchial anastomosis and healing with special consideration of the plane of transection, *Surg. Gynec. Obstet.* 96 : 175, 1953.
- 136 KIRILUK, L. B., RICKER Jr, W. A., MERENDINO, K. A.: An experimental evaluation of pulmonary function and lung substance distal to transection or resection of tracheobronchial segments, *Surg. Gynec. Obstet.* 96 : 617, 1953.
- 137 KIRILUK, L. B., MERENDINO, K. A.: An experimental evaluation in the dog of bronchial transplantation, bronchial-tracheal and tracheobronchial resection with reconstruction, *Ann. Surg.* 137 : 490, 1953.
- 138 KOFMAN, J.: La transplantation pulmonaire, *Poumon Coeur* 21 : 867, 1965.
- 139 KRAHL, V. E.: Anatomy of the mammalian lung, *Handbook of Resp. I. Ch.* 6 pag. 213.
- 140 LANARI, A., CROXATTO, O. C., MOLINS, M. E.: Homogrefe et autogrefe du poumon chez le chien, *Poumon Coeur* 12 : 40, 1961.

- 141 LARGIADER, F., MANAX, W. G., LYONS, G. W., LILLEHEI, R. C.: Experimentelle Homotransplantation konservierter Lungen, Schweiz. med. Wschr. 95 : 1151, 1965.
- 142 LARGIADER, F., MANAX, W. G., LYONS, G. W., LILLEHEI, R. C.: Technical aspects of transplantation of preserved lungs, Dis. Chest 49 : 1, 1966.
- 143 LEMPert, N., BLUMENSTOCK, D. A.: Survival of dogs after bilateral reimplantation of the lungs, Surg. Forum 15 : 179, 1964.
- 144 LIEBOW, A. A., HALES, M. R., BLOOMER, W. E.: Relation of bronchial to pulmonary vascular tree, Pulmonary circulation, New York 1959, pag. 79.
- 145 LINBERG, E. J., DEMETRIADES, A., ARMSTRONG, B. W., KONSUWAN, N.: Lung reimplantation in the dog. J.A.M.A. 178 : 486, 1961.
- 146 LINDE, L. M., SIMMONS, D. H., SHAPIRO, B. J., GOLDBERG, S.: Pulmonary and systemic hemodynamics of passively hyperventilated dogs, J. appl. Physiol. 19 : 928, 1964.
- 147 LONG, J. H., WESTER, M. R., OPPENHEIMER, M. J.: Immediate cardiovascular and respiratory adjustments to pneumectomy, J. thorac. Surg. 18 : 269, 1949.
- 148 LOWER, R. R., STOFER, R. C., HURLEY, E. J., SHUMWAY, N. E.: Complete homograft replacement of the heart and both lungs, Surgery 50 : 842, 1961.
- 149 MacPHEE, I. W., WRIGHT, E. S.: Experimental lung transplantation, Lancet 1 : 192, 1964.
- 150 MacPHEE, I. W., WRIGHT, E. S.: Transplantation expérimentale de poumon, J. Chir. (Paris) 88 : 481, 1964.
- 151 MAGOVERN, G. J., YATES, A. J.: Human homotransplantation of left lung, Ann. N.Y. Acad. Sci. (in press '64).
- 152 MANAX, W. G., BLOCH, J. H., LARGIADER, F., LYONS, G. W., ZWI EYAL, LILLEHEI, R. C.: Organ perfusion before transplantation, with particular reference to the kidney, Surgery 57 : 528, 1965.
- 153 MARCHAND, P., GILROY, J. C., WILSON, V. H.: An anatomical study of the bronchial vascular system and its variations in disease, Thorax 5 : 207, 1950.
- 154 MARSHALL, R. J., YANG WANG, SEMLER, H. J., SHEPHERD, J. T.: Flow, pressure and volume relationships in the pulmonary circulation during exercise in normal dogs and dogs with divided left pulmonary artery, Circulat. Res. 9 : 53, 1961.
- 155 MARSHALL, R. J., HOLDEN, W. S.: Changes in calibre of the smaller airways in man, Thorax 18 : 54, 1963.
- 156 MARSHALL, R. J., GUMMING, A. J.: The long-term physiological effects of lung reimplantation in the dog, J. surg. Res. 6 : 185, 1966.
- 157 MATTHES, T., FUCHS, U.: Experimenteller Beitrag zur Frage der kollateral einspringenden pulmonalen Gefäßversorgung nach Ligatur der Bronchialarterien und Resektionen und Anastomosen am Hauptbronchus, Arztl. Forsch. 10 : 577, 1956.
- 158 MAULSBY, R. L., HOFF, H. E.: Hypotensive mechanismus of pulmonary insufflation in dogs, Amer. J. Physiol. 202 : 505, 1962.
- 159 MEDAWAR, P. B.: Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits, J. Anat. (London) 78 : 176, 1944.
- 160 MEDAWAR, P. B.: Immunity to homologous skin. II The relationship between the antigens of blood and skin, Brit. J. exp. Path. 27 : 15, 1946.
- 161 METRAS, H.: Preliminary report of total lung grafts in the dog, C. R. Acad. Sci. (Paris) 231 : 1176, 1950.
- 162 MILLER, W. S.: The lung, Springfield, 1950, Charles C. Thomas, Published.
- 163 MURRAY, J. E., CLEASON, R., BARTHOLOMAY, A.: Fourth report of the human kidney transplant registry, Transplantation 3 : 684, 1965.
- 164 NEPTUNE, W. B., REDONDO, H., BAILEY, C. P.: Experimental lung transplantation, Surg. Forum 3 : 379, 1952.
- 165 NEPTUNE, W. B., WELLER, R., BAILEY, C. P.: Experimental lung transplantation, J. thorac. Surg. 26 : 275, 1953.

- 166 NIGRO, S. L., REIMANN, A. F., FRY, W. A., MOCK, L. F., ADAMS, W. E.: Alterations in cardiopulmonary physiology following autatransplantation of the lung, *Surg. Forum* 12 : 1956, 1961.
- 167 NIGRO, S. L., REIMANN, A. F., MOCK, L. F., FRY, W. A., BENFIELD, J. R., ADAMS, W. E.: Dogs surviving with a reimplanted lung, *J.A.M.A.* 183 : 854, 1963.
- 168 NIGRO, S. L., EVANS, R. H., BENFIELD, J. R., GAGO, O.: Physiological alterations of cardiopulmonary function in dogs living one and one-half years on only a reimplanted lung, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 46 : 598, 1963.
- 169 NIGRO, S. L., EVANS, R. H., GAGO, O.: Altered physiology of the pulmonary vascular bed, *Dis. Chest* 46 : 318, 1964.
- 170 NISELL, O.: The action of oxygen and carbon dioxide on the bronchioles and vessels of the isolated perfused lungs, *Acta physiol. scand.* 21 : Suppl. 73, 1950.
- 171 NORDENSTRÖM, B.: Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery, a method of röntgen examination of the pulmonary vessels, *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* 108 : 1954.
- 172 PARSA, P., FABER, L. P., STAUB, E. W., BEATTIE Jr, E. J.: Experimental homotransplantation of the lungs with cytotoxic agents, *Dis. Chest* 45 : 365, 1964.
- 173 Discussion on 92 Payne W.Sp. pag. 789.
- 174 PEER, L. A.: Transplantations of tissues, Williams & Wilkins Co. Baltimore 473-477, 1959.
- 175 PORTIN, B. A., RASMUSSEN, G. L., STEWART, J. D., ANDERSEN, M. N.: Physiologic and anatomic studies 35 months after successful replantation of the lung, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 39 : 380, 1960.
- 176 POSNER, J.: Homotransplantation of lung in man, *Harefuah* 66 : 347, 1964.
- 177 POTTS, W. J., RIKER, W. L., DE BORD, R., ANDREWS, C. E.: Experimental study of respiration maintained by homologous lungs, *J. Lab. clin. Med.* 35 : 281, 1951.
- 178 POTTS, W. J., RIKER, W. L., DE BORD, R., ANDREWS, C. E.: Maintenance of life by homologous and mechanical circulation, *Surgery* 31 : 161, 1952.
- 179 QUIMBY Jr, Ch. W., AVIADO Jr, P. M., SCHMIDT, C. F.: The effects on aminophylline and other xanthines on the pulmonary circulation, *J. Pharmacol. exp. Ther.* 122 : 396, 1958.
- 180 RAHN, H., BAHNSON, H. T.: Effects of unilateral hypoxia on gas exchange and calculated pulmonary blood flow in each lung, *J. appl. Physiol.* 6 : 105, 1950.
- 181 RAHN, H., SADOUL, D., FARHI, L. E., SHAPIRO, J.: Distribution of ventilation and perfusion in the lobes of the dog's lung in the supine and erect position, *J. appl. Physiol.* 8 : 417, 1955.
- 182 RAPAPORT, F. T., THOMAS, L., CONVERSE, J. M., LAWRENCE, H. S.: The specificity of skin homografts rejection in man, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 87 : 217, 1960.
- 183 RECH, R. H., BORISON, H. L.: Vagotomy induced pulmonary edema in the guinea pig, *Amer. J. Physiol.* 202 : 499, 1962.
- 184 REEMTSMA, K., Mc CRACKEN, B. H., SCHLEGEL, J. U., PEARL, M.: Heterotransplantation of the kidney; two clinical experiences, *Science* 143 : 700, 1964.
- 185 REEMTSMA, K., ROGERS, R. E., LUCAS, J. F., SCHMIDT, F. E., DAVIS Jr, F. H.: Studies of pulmonary function in transplantation of the canine lung, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 46 : 589, 1963.
- 186 ROEGHOLT, M. N.: Niertransplantatie in 1908, *Ned. T. Geneesk.* 42 : 1877, 1966.
- 187 ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van: Leucocyte grouping; a method and its application, *J. clin. Invest.* 42 : 1382, 1963.
- 188 ROOD, J. J. van, LEEUWEN, A. van, EERNISSE, J. G., FREDERICKS, E., BOSCH, L. J.: Relationship of leucocyte groups to tissue transplantation compatibility, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 120 : 285, 1964.
- 189 RUDOLPH, A. M., MILTON, H. P.: Chronic catheterization of pulmonary and systemic circulations: A technique for repeated measurement of cardiac output and pulmonary and systemic pressures in the unanesthetized dog, *J. appl. Physiol.* 10 : 327, 1957.



- 190 RUDOLPH, A. M., NEUHAUSER, E. B. D., GOLINKO, R. J., AULD, P. A. M.: Effects of pneumectomy on pulmonary circulation in adult and young animals, *Circulat. Res.* 9 : 856, 1961.
- 191 RUSHMER, R. F.: Cardiac diagnosis, Philadelphia & London, pag. 25, pag. 110, 1955.
- 192 SCHILLING, J. A., HARVEY, R. B., BALKE, B., RATTUNDE, H. F.: Extensive pulmonary resection in dogs, *Ann. Surg.* 144 : 635, 1965.
- 193 SCHAEFFER, K.: Ligation of the pulmonary artery of one lung with and without resection of the phrenic nerve, *Arch. Surg.* 9 : 25, 1924.
- 194 SCHWARTZ, R., EISNER, A., DAMESHEK, W.: The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses, *J. clin. Invest.* 38 : 1394, 1959.
- 195 SEVERINGHAUS, J. W., SWENSON, E. W., FINLEY, I. N., LATEGOLA, M.: Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery, *J. appl. Physiol.* 16 : 53, 1961.
- 196 SHARPEY - SCHAFER, E., Normal respiration and the influence of the vagi, *J. Physiol. (London)* 75 : 130, 1932.
- 197 SHAW, K. M., BURTON, N. A.: Experimental pulmonary reimplantation, *Thorax* 19 : 180, 1964.
- 198 SHINOI, K., HAYATA, Y., AOKI, H., KOZAKI, M., YOSHIOKA, K., SHINODA, A., IWAHASHI, H., ITO, M., ENDO, M.: Pulmonary lobe homotransplantation in human subjects, *Amer. J. Surg.* 5 : 617, 1966.
- 199 SLIM, M. S., YACOBUBIAN, H. D., WILSON, J. L., RUBEIZ, G. A., GHANDUR-MANYMNEH, L.: Successful bilateral reimplantation of canine lungs, *Surgery*, 55 : 676, 1964.
- 200 SÖDERHALS, B.: *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 9, Suppl. 26, 1957.
- 201 SPARLING, C. M.: Registratie en kwantitatieve interpretatie van kleurstofverduunningscurves, verkregen door reflectiemeting in rood of infrarood licht, Proefschrift Groningen, 1961.
- 202 STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., VON KAULLA, K., HERMANN, G., BRITTAİN, R. S., WADDELL, W. R.: Homotransplantation of the liver in humans, *Surg. Gynec. Obstet.* 117 : 659, 1963.
- 203 STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., Mc CARDLE, R. J., IWASKI, Y.: Avenues of future research in homotransplantation of the liver, *Amer. J. Surg.* 112 : 391, 1966.
- 204 STAUDACHER, V. E., BELLINAZZO, P., PULIN, A.: Primary results in attempts at autoplasic reimplants and homoplastic transplants of pulmonary lobes, *Chirurgia (Milano)* 5 : 223, 1950 [*Surg. Gynec. Obstet. abstract* 93 : 236, 1951].
- 205 STONE, R. M., GINSBERG, R. J., COLAPINTO, R. F., PEARSON, F. G.: Bronchial artery regeneration after radical hilar stripping, *Surg. Forum* 17 : 109, 1966.
- 206 SWAN, H., MULLIGAN, R. M.: An experimental study of the effect of ligation of pulmonary veins in the dog, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 17 : 44, 1948.
- 207 SWENSON, E. W., CHOUDBURY, J. D.: Cardiorespiratory effects of unilateral pulmonary artery occlusion as contrasted with pulmonary microembolism, *Med. thorac.* 19 : 320, 1962.
- 208 TITUS, J. L., SHORTER, R. G., PAYNE, W. S.: Transplantation of the lung, *Med. Clin. N. Amer.* 48 : 1089, 1964.
- 209 TOBIN, Ch. E.: The bronchial arteries and their connections with other vessels in the human lung, *Surg. Gynec. Obstet.* 95 : 741, 1952.
- 210 TROELSTRA, H. J.: De invloed van afferente vagusimpulsen op ademniveau en -frequentie, proefschrift Groningen, 1960.
- 211 TRUMMER, M. J.: An improved tracheal divider for simultaneous bronchspirometry in the dog, *Surgery* 56 : 574, 1964.
- 212 TRUMMER, M. J., CHRISTIANSEN, K. H.: Radiografic and functional changes following autotransplantaion of the lung, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 49 : 1006, 1965.

- 213 ULLMANN, E.: Experimentelle Niertransplantation, Wien, klin. Wschr. 15 : 281, 1902.
- 214 UVNÄS, B.: Sympatetic vasodilator outflow, *Physiol. Rev.* 34 : 608, 1954.
- 215 UVNÄS, B.: The vasodilator nerves, *Amer. Heart J.* 62 : 277, 1961.
- 216 VERZAR, F.: Die Regulation des Lungenvolumens, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 232 : 322, 1933.
- 217 WALDHAUSEN, J. A., GIAMMONA, S. T., KILMAN, J. W., DALY, W. J.: Effect of transplantation of canine lung on pulmonary compliance and surfactant, *J.A.M.A.* 191 : 1002, 1965.
- 218 WEBB, W. R., HOWARD, H. S.: Cardiopulmonary transplantation, *Surg. Forum* 8 : 313, 1957.
- 219 WEBB, W. R., DE GUZMAN, V., HOOPEs, J. E.: Cardiopulmonary transplantation, *Amer. Surg.* 27 : 236, 1961.
- 220 WEBB, W. R., SMITH, J. R.: Pulmonary hemodynamics as affected by varying levels of respiratory pressure, *Surg. Forum* 9 : 371, 1958.
- 221 WEINBERG, J. A.: Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchogenic carcinoma, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 22 : 517, 1951.
- 222 WEST, J. B.: Increased vascular resistance in the lower zone of the lung caused by perivascular oedema, *Lancet* II : 181, 1964.
- 223 WHITE, J. J., TANSER, P. H., ANTHONISEN, N. R., WYNANDS, J. E., PARE, J. A. P., BECKLAKE, M. R., MUNRO, D. D., MACLEAN, L. D.: Human lung homotransplantation, *Canad. med. Ass. J.* 94 : 1199, 1966.
- 224 WIGGERS, C. J.: *Physiology in health and disease*, Lea & Febiger fifth edition pag. 553.
- 225 WIGGERS, C. J.: *Physiology in health and disease*, Lea & Febiger fifth edition pag. 718.
- 226 WIGGERS, C. J.: *Circulation dynamics* pag. 73, New York, 1952.
- 227 WIGGERS, C. J.: The regulation of the pulmonary circulation, *Physiol. Rev.* 1 : 239, 1921.
- 228 WOODRUFF, M. F. A.: The transplantation of tissues and organs, C. C. Thomas, Springfield, ill. pag. 541, 1960.
- 229 YEH, T. J., ELLISON, L. T., ELLISON, R. G.: Functional evaluation of the autotransplanted lung in the dog, *Amer. Rev. resp. Dis.* 86 : 791, 1962.
- 230 YEH, T. J., ELLISON, L. T., ELLISON, R. G.: Alveolar surfactant in lung homotransplantation and hilar stripping, *Surg. Forum* 15 : 191, 1964.
- 231 ZAVOD, W. A.: Bronchospirography, *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 10 : 27 1940.
- 232 ZORZOLI, G., GUAL, V., SERRA, B., BERGAMINI, D.: Etudes sur la réimplantation et la transplantation du poumon, *Bronches* 8 : 354, 1958.
- 233 ZUKOSKI, C. F., SACHATELLO, C. R., TINSLEY, E. A.: Prolongation of canine renal allograft survival by epsilon-aminocaproic acid, an in vitro inhibitor of complement, *Surgery* 58 : 167, 1965.
- 234 ZWAAG H. van der: X methode, *Focus* 47 : 6, 1962.
- 235 ZIJLSTRA, W. G., MOOK, G. A.: Medical reflection photometry, van Gorcum, Assen, 1962.
- 236 ZIJLSTRA, W. G., MOOK, G. A., SPARLING, G. M., TEN HOOR, F.: Oxymetrie und Herstellung von Farbstoffverdünnungskurven mittels Reflexometrie, *Z. Kreisl.-Forsch.* 53 : 1254, 1964.
- 237 ZIEDESSES DES PLANTES, B. G.: Planigrafie en substractie, Proefschrift Utrecht, 1961.







In februari 1964 werden op het Experimenteel-Chirurgisch Laboratorium van de Chirurgische Universiteitskliniek te Groningen de eerste pogingen gedaan om bij honden longen te reïmplanteren. De medewerkers waren de heer Rijskamp (later opgevolgd door de heer Elstrodt) en de heer van der Wal.

Zij namen bij deze proeven een centrale plaats in, waarbij zij zowel voor narcotiseur, assistent, operatiebroeder als ook verpleger fungeerden. Geen werk was hun hierbij te veel en het werd vaak tot laat in de avond als vanzelfsprekend verricht. Ik ben vooral de heer van der Wal bijzonder erkentelijk dat hij bij deze proeven altijd de zorg voor onze honden centraal heeft gesteld. Mijn waardering hierover heb ik willen uitdrukken door zijn portret hiernaast te plaatsen.

De eerste fase van het onderzoek bracht voor de patholoog-anatoom het meeste werk. Ik heb nog steeds een oprechte bewondering voor de bereidwilligheid waarmee collega Scherpenisse toen de sekties verrichtte. Veel dank ben ik hem ook verschuldigd voor het verdere onderzoek dat door hem op het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (hoofd Prof. Dr. A. Arends) werd gedaan, waardoor het mogelijk was de oorzaken van de afwijkingen aan de anastomosen te analyseren.

Nadat de grootste moeilijkheden van de operatieve techniek waren overwonnen, kon de aandacht worden gericht op de funktionele veranderingen in een gereïmplanteerde long. Met de collega's ten Hoor en Brunsting werd op het Fysiologisch Laboratorium (hoofd Prof. Dr. W. G. Zijlstra) een onderzoek verricht naar de veranderingen van de bloeddoorstroming in de gereïmplanteerde long. Hun systematische en konsekwente wijze van werken is voor mij een voorbeeld geweest, waarnaar ik in het verdere onderzoek steeds ben blijven streven.

Nadat honden met een gereïmplanteerde long langdurig bleven leven, kon het longfunctieonderzoek worden opgezet. Met collega Tammeling werden de eerste problemen van het bronchospirimetrische onderzoek bij honden overwonnen. Voor de vele bloedgasbepalingen stond zijn laboratorium ter beschikking en ondanks de vaak zeer drukke bezigheden van de analisten heb ik op Pit Degenhart en haar meisjes nooit tevergeefs een beroep gedaan. Pit ben ik persoonlijk nog zeer erkentelijk voor de hulp die zij mij geboden heeft bij de beschrijving van de methoden van de bloedgasbepalingen.

Het verdere onderzoek bij deze honden werd verricht op het Radiologisch Instituut, waar we de gastvrijheid genoten van Prof. Dr. J. R. Blickman. Met collega Bouma en collega Kruizinga en gesteund door de hulp van de heer Raven en zuster de Jong met haar discipelen is in een zeer plezierige werksfeer het meest omvattende gedeelte van het naonderzoek verricht. De latere onderzoeken geschieden in samenwerking met collega Heemstra en collega ten Hoor van het Fysiologisch Laboratorium en collega Gimeno Ortega van het Longfunktielaboratorium. De wijze waarop dit onderzoek steeds perfekter ging lopen en verder kon worden uitgebreid, zie ik als een uiting van de optimale sfeer die in deze werkgroep was gegroeid. Het laatste gedeelte van het onderzoek, de kontralaterale pneumektomie, moest het sluitende bewijs vormen dat een gereïmplanteerde long een optimale functie zou kunnen behouden. Deze operaties heb ik echter pas durven uitvoeren toen ik mij gesteund wist door de hulp van collega Kleine als narcotiseur.

Ik ben er van overtuigd, dat het belangrijke sukses dat we met dit onderzoek hebben verkregen, voornamelijk door zijn hulp werd bereikt.

Veel medewerking bij de operaties en de verschillende werkzaamheden heb ik ook ondervonden van mijn collega's Vermey en Ponsen. Bij de nabehandeling der honden stonden collega Bouma en collega Hilvering steeds klaar om mij met raad en daad bij te staan. Ik ben hun ook veel dank verschuldigd dat zij respektievelijk alle elektrocardiogrammen en thoraxfoto's hebben willen beoordelen.

Bij de verwerking van de gegevens is mij door de secretaressen van de Chirurgische Kliniek veel werk uit handen genomen. Mejuffrouw Kuiper, Mejuffrouw Roepers en Mevrouw van Donderen dank ik hiervoor hartelijk.

Dr. Wright ben ik zeer erkentelijk voor zijn hulp bij de vertaling van de samenvatting.

Zeer uitdrukkelijk wil ik hier de anonieme groep van mij mede-assistenten uit de chirurgische kliniek noemen, zonder wier grote collegialiteit om voor mij in de kliniek in te vallen als ik „op de experimentele” was, ik dit werk niet zou hebben kunnen beëindigen.

Ik ben mij daarom zeer duidelijk bewust dat de onderzoeken voor dit proefschrift nooit mogelijk waren geweest zonder de bereidwilligheid van al deze medewerkers.

Persoonlijk verheugt het mij zeer dat het proefschrift in deze vorm kon worden uitgegeven. Ik weet dat ik dit mede te danken heb aan de verschillende personen die zich hier enthousiast voor hebben ingezet.

Ik wil hierbij juffrouw Smaal noemen voor de moderne taalvorm.

De heer Weenink heeft door de grote gastvrijheid waarmee hij zijn drukkerij voor ons openstelde het mogelijk gemaakt dat een *driemanschap*, genoemd in het colophon, de vorm waarin het boekje verschijnt bepaalde.





## **colophon**

druk	jacobs' drukkerij, groningen
omslag, lay-out en lino's	jan van der zee
foto's	h. van der zwaag
grafische adviezen	p. c. van hoogen
letter	trump-mediäval en helvetica
cliché's	fairchild scan-a-sizer
omslag	250 gr. plantijn carton
binnenwerk	115 gr. houtvrij scheufelen kunstdruk
bindwerk	boekbinderij v.d. broek, groningen



